Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack

# Überprüfung einer neuen radiographischen Methode zur Minutenvolumenbestimmung Modellversuche mit Hilfe des Fiberoptikverfahrens

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Thomas Hackmann

1981

1982

»Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf«

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Bourgeois

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Körfer

Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack

# ÜBERPRÜFUNG EINER NEUEN RADIOGRAPHISCHEN METHODE ZUR MINUTENVOLUMENBESTIMMUNG MODELLVERSUCHE MIT HILFE DES FIBEROPTIKVERFAHRENS

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

THOMAS HACKMANN

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


1.1 Einleitung

1.2 Fragestellung

2. Methode

2.1 Theoretische Grundlagen

2.1.1 Das FICKsche Prinzip

2.1.2 Das STEWART-HAMILTONsche Prinzip

2.1.3 Radiokardiographische Messung des Herzminutenvolumens

2.2 Apparative Ausstattung und Versuchsmodelle

2.2.1 Pumpe

2.2.2 Densitometer

2.2.3 Gamma-Kamera

2.2.4 Farbstoff Indocyanin-Grün (CG)

2.2.5 Radioaktiver Indikator Technetium (Tc)

2.2.6 Kreislaufmodell

3. Ergebnisse

3.1.1 Zeitvolumenmessungen im Kreislaufmodell mit dem Farbstoffverdünnungsverfahren unter Verwendung einer Fiberoptik

3.1.2 Herzminutenvolumenmessungen im Tierexperiment mit dem Farbstoffverdünnungsverfahren unter Verwendung einer Fiberoptik

3.2 Zeitvolumenmessung im Kreislaufmodell mittels einer externen, radiographischen Methode

4. Diskussion

4.1 In vitro Zeitvolumenbestimmungen mit dem Farbstoffverdünnungsverfahren unter Verwendung einer Fiberoptik

4.2 In vitro Zeitvolumenbestimmungen mittels einer externen, radiographischen Methode

4.3 In vivo Reproduzierbarkeit der Herzminutenvolumenmessungen mit der Fiberoptik

5. Schlußfolgerung

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

## 1.1 Einleitung

Seit dem vorigen Jahrhundert nahmen systematische Untersuchungen über den Kreislauf der Säuger, besonders des Menschen, zu. Es bestand ein Interesse an der Arbeit, dem Wirkungsgrad, der Dynamik des Herzens, und besonders an dem pro Zeiteinheit geförderten Volumen, kurz Herzzeitvolumen, dem sowohl praktisch als auch klinisch eine Schlüsselstellung zukommt (13,28,33,37,97).

Da anatomische Studien (28) zu keiner befriedigenden Aussage über die Größe dieses Wertes führten, mußten andere Lösungsmöglichkeiten gesucht werden. Aus der Fülle der bisher entwickelten Methoden lieferten zwei grundsätzlich verschiedene Ansätze hinreichend genaue Ergebnisse.

LUDWIG stellte 1867 als erster seine Stromuhr vor, die ähnlich einem Flüssigkeitsbarometer durch Verschiebung einer Flüssigkeitssäule die Flußmenge bestimmt (57,79).

In Anlehnung an technische Vorstellungen zur Flußmessung treibt der Blutstrom in den sog. Rotametern eine Art Turbine an, deren Umdrehungen ein Maß für die durchströmte Blutmenge darstellen (76,77,81).

FARADAYs Entdeckung der Induktion 1832, sein Gedankengang, daß fließendes Wasser im Magnetfeld der Erde elektrische Ströme erzeugen müssen (89), spiegeln sich in der Entdeckung der elektromagnetischen

Flußmesser wider, die 1936 von KOLIN (50) und unabhängig von ihm von WETTERER (95) entwickelt wurden.

Alle diese Methoden besitzen den gemeinsamen Nachteil, daß zur Implantation ein herznahes großes Gefäß freigelegt oder eröffnet werden muß. Deshalb ist ihre Anwendung auf chirurgische Eingriffe beschränkt.

Auf der Überlegung, den Blutfluß durch einen Indikator anzeigen zu lassen, beruht das FICKsche Prinzip (13,75), das zunächst den körpereigenen Sauerstoff als Indikator benutzte. STEWART (73,84-87) erweiterte das Prinzip durch Verwendung von Methylenblau und hypertonischer Kochsalzlösung als unphysiologischen Indikatoren. Erst HAMILTON (29-37) verhalf der Farbstoffverdünnungsmethode durch seine zahlreichen Studien und Verbesserungsvorschläge zur weltweiten Beachtung. Nach Einführung der Herzkatheterisierung durch FORSSMANN (15) waren diese Untersuchungen für den Patienten weit weniger belastend als die Messung mit Flußmessern.

Die sphygmometrische Bestimmung des Schlagvolumens und das Ballistokardiogramm fallen in eine weitere, dritte Gruppe der physikalischen Methoden zur Bestimmung des Herzminutenvolumens. Diese Methoden versuchen die Herztätigkeit an der Körperoberfläche zu erfassen. Indirekte Parameter wie die Pulsamplitude, die Pulswellengeschwindigkeit und die Pulsdauer sollen die Volumenleistung des Herzens bestimmen. Sie

fanden starke Beachtung, da in der Klinik ein erhebliches Bedürfnis für solche unblutigen Verfahren besteht. Leider waren diese Methoden zu ungenau (24).

Aus der Darstellung der bekannten Methoden geht hervor, wie wichtig es wäre, das Herzminutenvolumen unblutig und dennoch exakt messen zu können. Denn gerade die Herzminutenvolumenmessung mit Flußmessern und mit Indikatoren zeichnet sich durch ihre ausgesprochene Invasivität aus.

## 1.2. Fragestellung

Herzminutenvolumenbestimmungen mit radioaktiven Substanzen beruhen auf einer Modifikation der Indikatorverdünnungsmethode nach STEWART-HAMILTON. Als Indikator dient die Strahlung der Isotopen. Das Verfahren erhielt nach PRINZMETAL (71,72) den Namen "RADIOKARDIOGRAPHIE". Dazu ist es erforderlich, die applizierte Indikatormenge und den Konzentrationsverlauf des Indikators in der Zeit zu kennen.

Bei den zur Verfügung stehenden Methoden zeichnet eine Gamma-Kamera Aktivitätsveränderungen in der Zeit auf. Durch die Bestimmung des totalen Blutvolumens kann die Zeitaktivitätskurve auf ein Volumen bezogen werden. Dadurch kann die Indikatorenkonzentrationskurve bestimmt werden. Auf radiokardiographischem Wege sind dazu sowohl unterschiedliche Meßeinrichtungen als auch eine relativ lange Untersuchungsdauer nötig. Unterdessen wird mehrfach Blut abgenommen.

Zur Messung der applizierten Indikatormenge sind ebenfalls mehrere Zwischenschritte erforderlich.

Es wäre wünschenswert und sinnvoll, mit einer einzigen Meßeinrichtung - der Gamma-Kamera - während der sog. 1. Boluspassage des Indikators die applizierte Indikatormenge und die Indikatorkonzentration in der Zeit zu erfassen. Ziel dieser Arbeit war es, einige experimentelle Abhängigkeiten zur Lösung des Problems zu untersuchen. In einem Versuchsmodell wurden alle Bedingungen imitiert, die eine Herzminutenvolumenbestimmung aus der 1. Boluspassage mit der Gamma-Kamera extern erlauben. Das Modell wurde auch zur Überprüfung einer Farbstoffverdünnungsmethode verwendet, die mit einem Fiberoptiksystem arbeitet. Die Brauchbarkeit dieses Meßsystems wurde im Tierversuch belegt.

## 2. Methode

### 2.1 Theoretische Grundlagen

Nuklearmedizinische Verfahren zur Herzminutenvolumenbestimmung beruhen auf einer Modifikation des FICKschen Prinzips. Bevor jedoch die methodischen Erweiterungen dargelegt werden, sollen die Grundzüge des FICKschen Prinzips erläutert werden.

#### 2.1.1 Das FICKsche Prinzip

A. FICK (13) ging von der - auch zu seiner Zeit bekannten - Tatsache aus, daß jedes Quantum Blut, das die Lunge durchfließt, einen entsprechenden Anteil an Sauerstoff transportiert. Somit ist die Sauerstoffaufnahme des Blutes gleich dem Produkt aus Blutfluß und der Sauerstoffdifferenz, die das Blut vor und nach der Lungenpassage besitzt.
Mathematisch läßt sich der Sachverhalt wie folgt formulieren:

(1) $$\dot{Q}_{O_2} = HMV \times AVD_{O_2}$$

Dies ist äquivalent zu:

(2) $$HMV = \frac{\dot{Q}_{O_2}}{AVD_{O_2}}$$

Hierbei bedeuten die Symbole:

HMV = Herzminutenvolumen

$\dot{Q}_{O_2}$ = Sauerstoffaufnahme pro Minute

$AVD_{O_2}$ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Die Kürze dieser Formel und ihre einfache Herleitung mögen über die Schwierigkeit hinwegtäuschen, die geforderten Meßgrößen zu gewinnen.

Da das venöse Blut aus unterschiedlichen Organen große Unterschiede des Sauerstoffgehaltes aufweist, muß eine komplette Durchmischung gewährleistet sein, bevor repräsentativ für die venöse Seite Blut entnommen wird. Dies trifft nur für den rechten Ventrikel und die nachgeschaltete A. pulmonalis zu, die nicht ohne Katheter erreicht werden können.

Die arterielle Blutentnahme gestaltet sich verhältnismäßig einfacher, da man für die Hauptäste des arteriellen Systems gleiche Sauerstoffsättigung annehmen darf. Bevorzugt punktiert wird meist die A. femoralis. Die Blutproben müssen simultan mit der Bestimmung der Sauerstoffaufnahme gesammelt werden.

Neben den Fehlern, die sich bei der Erfassung der Meßdaten einschleichen können, birgt die Anwendung des FICKschen Prinzips weitere Probleme. Kurzfristige Änderungen der Herzauswurfleistung, die während der Messung auftreten, teilen sich nicht notwendigerweise mit der gleichen Schnelligkeit in einer entsprechenden Abweichung der gemessenen Werte mit. Eine entscheidende Fehlermöglichkeit liegt außerdem in der Annahme, daß der Sauerstoff, der eingeatmet wird, auch zwangsläufig ins Blut übertritt. Der Sauerstoffaustausch der Lunge, den der Untersucher mißt,

korreliert nicht streng mit der Sauerstoffaufnahme durch das Blut. Deshalb müssen "steady state" Bedingungen gefordert werden, um ein exaktes Meßergebnis zu erhalten, wodurch die Untersuchung länger dauert.

2.1.2 Das STEWART-HAMILTONsche Prinzip

Prinzipiell läßt sich statt Sauerstoff auch Kohlendioxid (25) verwenden oder ein Fremdgas (26), das man inhalieren läßt. Der nächste Schritt führt dann dazu, einen nicht-gasförmigen, flüssigen Indikator dem Blut zuzusetzen, worunter man den Begriff "Indikatorverdünnungsmethode" versteht. Dadurch wird man von der Messung der Sauerstoffaufnahme unabhängig.

Der Einfachheit soll nur das Verfahren behandelt werden, in dem der Indikator "im Schuß" (4), also einmalig und schnell, injiziert wird, obwohl der Indikator auch in einer konstanten und längerdauernden Infusion zugeführt werden kann. Als Technik der Indikatorapplikation diente das sog. "flush"-Verfahren (s.Abb. 1). Nachdem der Indikator in eine Verweilkammer gefüllt wurde, erfolgte die Injektion des Indikators durch rasches Spülen mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung. Durch dieses Verfahren wird gewährleistet, daß am Applikationsort für einen längeren Zeitraum eine Turbulenz entsteht.

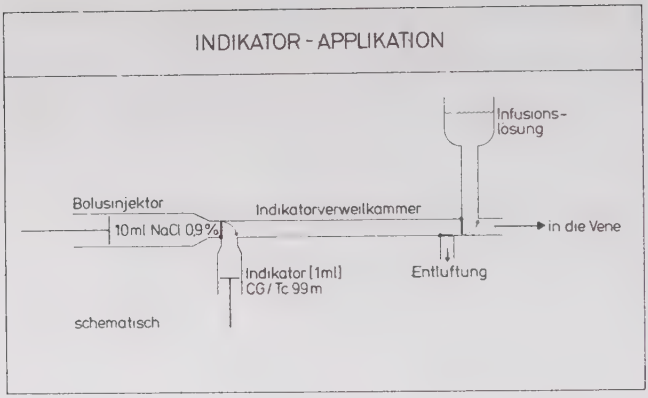



Abb. 1: Schematische Darstellung der experimentellen Anordnung zur Applikation des Indikators

Ferner ist zu berücksichtigen, daß sich die Indikatorsubstanz vollständig mit dem Blut durchmischt haben muß, bevor ihre Konzentration gemessen wird. Als Injektionsort wird meistens eine periphere Vene gewählt oder rechter Vorhof, bzw. rechter Ventrikel. Als Entnahmestelle dient überwiegend eine größere Arterie.

Nach einer einmaligen Bolusinjektion des Indikators ändert sich die Konzentration dieses Stoffes an der arteriellen Sammelstelle kontinuierlich. In einem Diagramm, das die Konzentrationsänderung in der Zeit darstellt, ergibt sich eine typische Verteilung, die als Indikatorverdünnungskurve bekannt ist (s.Abb.2).

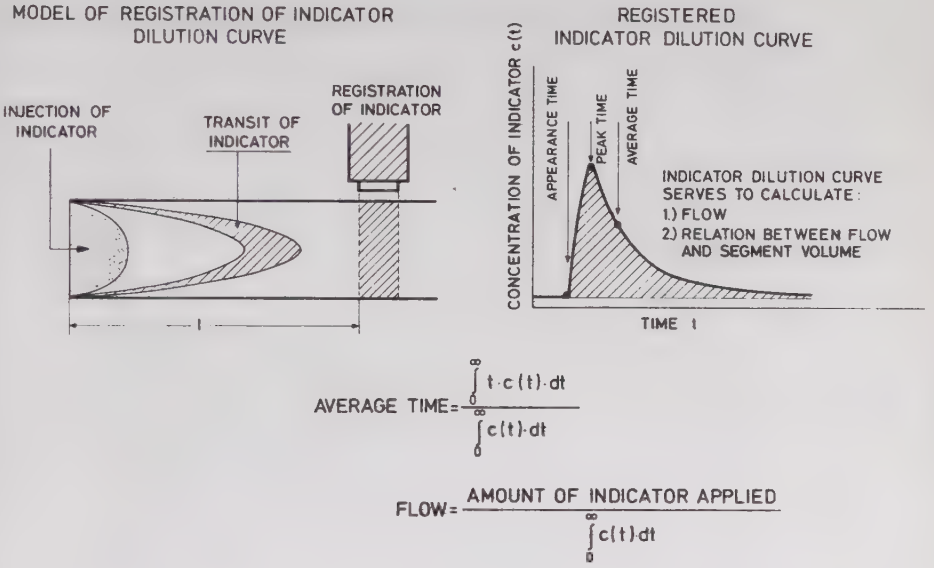



Abb. 2: Schematische Darstellung des Bolusverlaufs und der Indikatorverdünnungskurve

In Analogie zur Herzminutenvolumenbestimmung mit Sauerstoff läßt sich das FICKsche Prinzip auf diese Situation übertragen. Die Menge des injizierten Indikators ist gleich dem Zeitintegral des Produkts aus Flußrate und der Konzentrationsänderung des Indikators. Hierfür läßt sich schreiben:

(3) $$I = \int_0^\infty HMV \times C \, dt$$

wo I = Menge des injizierten Indikators

und C = Konzentration des injizierten Indikators im Blut ist.

Unter der Voraussetzung, daß das Herzminutenvolumen

während der Messung konstant ist, was ohnehin gefordert wird, vereinfacht sich Gleichung (3) zu:

$$(4) \qquad HMV = \frac{I}{\int_0^{\infty} C \, dt}$$

Da die injizierte Dosis hinreichend genau bestimmt werden kann, reduziert sich das Problem der Herzminutenvolumenbestimmung hauptsächlich auf die Ermittlung der Konzentrationsänderung. Hierzu dient die schon erwähnte Darstellung der Zeitkonzentrationskurve. Denn die Fläche unter dieser Kurve repräsentiert die Summe der Konzentrationsänderungen, oder das sog. Integral, während der Meßdauer.

Während man den Indikator früher in einer Serie von Blutproben nachwies, die man kontinuierlich in der Meßzeit entnommen hatte, und so aus einer Reihe von Einzelwerten eine Indikatorverdünnungskurve konstruierte, ähnlich der Radiokardiographie, wird der Durchfluß des Indikators bei Verwendung eines Farbstoffs heute überwiegend photoelektrisch registriert und mittels eines Schreibers eine stetige Kurve aufgezeichnet. Dabei kommt es entscheidend darauf an, den Indikator bei einem Durchlauf durch die Meßstelle zu erfassen. Betrachtet man nämlich die Aufzeichnung eines Schreibers, fällt auf, daß sich am Ende der Indikatorverdünnungskurve, die steil ansteigt und nach einem Maximum flacher ausläuft, eine oder mehrere kleinerwerdende, ähnliche "Wellen" anschließen.

Diese Kurven entsprechen Indikatormengen, die durch frühe Rezirkulation die Meßstelle wieder erreicht haben, bevor die Gesamtmenge an Indikator komplett vorbeigeflossen ist.

Es gilt nun, diese Rezirkulationswellen von der eigentlichen Verdünnungskurve zu trennen. Es ist das Verdienst KINSMANs und HAMILTONs (48) herausgefunden zu haben, daß die Zeitkonzentrationskurve in ihrem abfallenden Schenkel eine Gerade ergibt, wenn sie auf halblogarithmisches Papier aufgetragen wird. Der Abfall läßt sich demnach durch eine Exponentialfunktion der Form

(5) $C = C_o \, e^{-kt}$ annähern.

Mit Hilfe dieser Annahme gelingt es sehr gut, den absteigenden Schenkel der Kurve bis auf die Nullinie, oder die Ausgangslage, zu extrapolieren. Aus der Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve und ihrem verlängerten Ende setzt sich die gesuchte Summe zusammen. Heutzutage wird der gesamte Rechenprozeß häufig von elektronischen Rechnern übernommen, die das Herzminutenvolumen direkt digital anzeigen.

Diese theoretischen Vorbemerkungen verdecken zum Teil die Schwierigkeiten, die mit einer Herzminutenvolumenbestimmung dieser Art verknüpft sind. Im folgenden seien die Fehlermöglichkeiten genannt, die sich im Rahmen einer Messung einschleichen können

und die Genauigkeit des Ergebnisses einschränken können.

Es beginnt beispielsweise schon bei der Bestimmung der Ausgangsmenge des Indikators. Wird beispielsweise ein Farbstoff dem Körper zugeführt, läßt sich der Rest, der in der Spritze und dem Injektionssystem verbleibt, schwer abschätzen.

Ein weitaus größeres Problem stellt die Auswertung der Indikatorverdünnungskurve dar. Zunächst arbeitet die Meßeinrichtung selbst, z.B. ein Densitometer, mit einer gewissen Ungenauigkeit (69). Außerdem muß eine solche Meßapparatur geeicht werden, d.h. die Anzeige muß in Einheiten (g/l) ausgedrückt werden. Hierin liegt eine weitere Fehlermöglichkeit. Neben dieser eher technisch apparativen Problematik dürfen zwei weitere Aspekte nicht außer Acht gelassen werden, die zu Fehlern führen können. Erstens muß eine Rezirkulation von Indikator sicher von der Messung ausgeschlossen werden können. Kann dieser Umstand nicht sicher beurteilt werden, muß die Messung verworfen werden. Zweitens wird gefordert, daß das Herzminutenvolumen während der Messung konstant bleibt. Entnimmt man beispielsweise zur Aufzeichnung einer Indikatorverdünnungskurve Blut aus einer Arterie, kann es vorkommen, daß sich der Blutstrom im Abnahmekatheter ändert. Dieses würde eine Änderung des Herzminutenvolumens vortäuschen und zu einer falschen Messung führen. Ändert sich das Herzminutenvolumen

während einer Messung tatsächlich, wird diese Abweichung nicht notwendigerweise im selben Ausmaß erfaßt. Sie kann sich aber unter Umständen in einer Deformierung der Indikatorverdünnungskurve mitteilen, die den Untersucher von der Auswertung absehen lassen sollte.

Berücksichtigt der Untersucher diese möglichen Fehler, bietet sich ihm die Indikatorverdünnungsmethode dennoch als hinreichend genaues Verfahren an. Belastend für den Patienten wirkt sich bisher leider der invasive Zugang aus.

### 2.1.3 Radiokardiographische Messung des Herzminutenvolumens

Das FICKsche Prinzip wurde auch Grundlage aller radiokardiographischen Meßverfahren zur Herzminutenvolumenbestimmung. 1948 versuchte erstmalig PRINZMETAL (41,44,51,74,78,88,93) das Herzminutenvolumen extern mit einem Detektor zu messen. Wie aus der zitierten Literatur hervorgeht, beruhen alle späteren Verfahren, auf nuklearmedizinischem Wege das Herzminutenvolumen zu messen, auf seinem methodischen Ansatz. Im folgenden soll das Prinzip seines Arbeitsganges näher dargelegt werden: Es wird ein radioaktiver Bolus, dessen Impulse vorher gemessen worden sind, in eine periphere Vene injiziert. Während der Passage des Indikators durch das kardiopulmonale System wird eine Zeitaktivitätskurve extern mit einem Detektor über dem Herzen registriert. Um diese Zeitaktivitätskurve in

die für das FICKsche Prinzip, respektive die STEWART-HAMILTONsche Gleichung, notwendige Zeitkonzentrationskurve umwandeln zu können, wird die vermutlich vollständige Durchmischung des Indikators mit dem Blut abgewartet. Während dieser Zeit von etwa fünfzehn Minuten liegt der Patient möglichst ruhig unter der Meßeinrichtung. Es werden ihm mehrere periphere Blutabnahmen entnommen, deren Aktivitäten in einem Bohrlochszintillationszähler gemessen werden. Mit Erreichen einer konstenten Impulszahl wird die Äquilibrierung als abgeschlossen betrachtet und eine Referenzmessung über dem Herzen vorgenommen. Der aus diesen Messungen ermittelte Eichfaktor soll die Umwandlung der Zeitaktivitätskurve in eine Zeitkonzentrationskurve erlauben.

Obwohl dieses relativ umständliche Verfahren für den Patienten nicht sehr belastend war, barg es zwei nennenswerte Fehlermöglichkeiten, die ihm den Zugang zur kardiologischen Routinediagnostik verwehrten. Wie bereits im Absatz 2.1.2 dargelegt, erfordert die Messung der Zeitaktivitätskurve eine vollständige Durchmischung des Indikators mit nachgeschalteten Kreislaufabschnitten. Benutzt man jedoch das gesamte Herz als Meßbereich, so nehmen die schon durch die Farbstoffverdünnungsmethoden in bestimmten Grenzbereichen bekannten Rezirkulationsprobleme ein großes Ausmaß an. Auch unter der Vorstellung, daß die Rezirkulation des Indikators - die eindeutig die primäre Kurve überlagert - durch eine Exponentialfunktion im

abfallenden Schenkel ermittelt werden kann, stehen in der Regel nicht genügend Meßpunkte aus der rezirkulationsfreien Phase zur Verfügung, aus denen eine Exponentialkurve ermittelt werden könnte.

Ein weiteres Problem besteht darin, daß das Meßgerät während der ersten Passage des Indikators durch das kardiopulmonale System nicht nur die in den Herzhöhlen befindliche Aktivität sondern auch die Aktivität in den benachbarten, über oder unter dem Herzen liegenden Organen registriert. Dies gilt insbesonders nach Äquilibrierung des Indikators mit dem Blut. Offensichtlich führt der Vergleich der Messungen während der ersten Passage des Indikators durch die Herzhöhlen, aus der die Zeitaktivitätskurve gewonnen wird, und nach Äquilibrierung des Indikators zu einer Überschätzung des "Eichfaktors" und damit - wie aus der STEWART-HAMILTONschen Gleichung ersichtlich - zu einer Überschätzung des Herzminutenvolumens.

Die vorgelegte Arbeit versucht in einem ersten Schritt durch einen Modellversuch den methodischen Ansatz zu ändern, um die oben geschilderten Fehler zu vermeiden und dennoch an dieser prinzipiell attraktiven Methode festhalten zu können.
(1). Um die störende Rezirkulation zu verhindern, wurde nur die erste Passage des Indikators durch das Meßsegment registriert und der Indikator anschließend aufgefangen. Diese Anordnung sollte die später in vivo notwendige Elimination der Rezirkulation imitieren.

(2). Um die Eichung der aus dem Meßsegment gewonnenen Zeitaktivitätskurve durchführen zu können, muß das Volumen des Meßsegmentes bekannt sein. Dazu wurde ein Meß- und Treibschlauch bekannten Durchmessers verwendet. Die Länge des Meßsegmentes ergab sich aus der Länge des Kamerafensters, mit einem konstanten Korrekturfaktor versehen (s.Absatz 3.2). Die notwendige Eichung der Zeitaktivitätskurve erfolgte durch Division mit dem Meßsegmentvolumen.
Mit diesem Verfahren sollte überprüft werden, inwieweit Längenmessungen geometrischer Strukturen mit der Gamma-Kamera extern möglich wären und die prinzipielle Durchführbarkeit einer externen radiokardiographischen Herzminutenvolumenbestimmung belegt werden.

## 2.2 Apparative Ausstattung und Versuchsmodelle

Es sollen zuerst die Geräte besprochen werden, die in unseren Versuchen verwendet wurden, bevor der Versuchsaufbau als Ganzes geschildert wird.

### 2.2.1 Pumpe

Da in den Versuchen die Strömung in den herznahen Gefäßen nachgeahmt werden sollte, genügte eine einfache Vorrichtung, die Flüssigkeit durch PVC-Schläuche, anstelle der Gefäße, befördern sollte. Es wurde das bekannte Exzenter-Pump-system mit pulsatilem Fluß benutzt. Mittels einer Fotozelle und einer Farb-

markierung auf dem Keilriemen wurde die Drehzahl elektronisch gemessen. Die Charakteristik der Pumpe zeigt, daß die Förderleistung proportional zur Drehzahl zunimmt (s.Abb. 3).

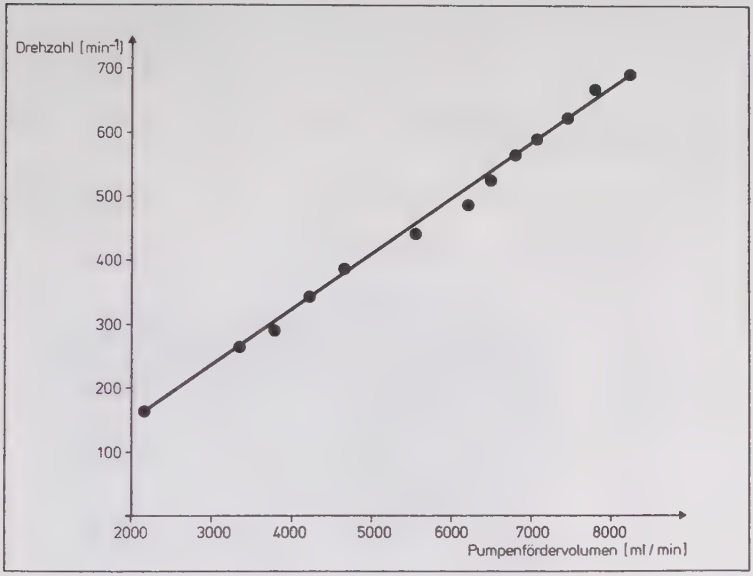



Abb. 3: Pumpenfördervolumen in Abhängigkeit von der stufenlos regulierbaren Drehzahl der Modellpumpe

Die Strömung wird abhängig von dem verwendeten "Treibschlauch" oberhalb einer bestimmten Drehzahl turbulent. Bei einem Schlauchdurchmesser von 10 Millimetern, der sich am besten eignete, konnte angenommen werden, daß die REYNOLDSschen Zahlen

über 1100 lagen (s.Tab. 1). An den Treibschlauch der Pumpe ließen sich Schläuche größeren Durchmessers, z.B. 15 oder 20 Millimeter, anschließen.

Tabelle 1: Abhängigkeit der Strömungsgeschwindigkeit, V, und der REYNOLDSschen Zahl, Re, von den Pumpendrehzahlen bei einem Schlauchdurchmesser von 10 Millimetern

| Drehzahl, n, ($min^{-1}$) | Strömungsgeschwindigkeit, V, ($cm \cdot sec^{-1}$) | REYNOLDSsche Zahl |
|---|---|---|
| 125 | 16,75 | 1668 |
| 200 | 25,69 | 2558 |
| 412 | 49,64 | 4944 |
| 475 | 55,41 | 5518 |
| 550 | 59,87 | 5963 |
| 625 | 64,96 | 6470 |
| 700 | 68,78 | 6850 |
| 750 | 69,42 | 6914 |
| 875 | 71,54 | 7125 |
| 938 | 72,1 | 7181 |

2.2.2 Densitometer

Die Vergleichsmethode beruht auf dem Farbstoffverdünnungsprinzip nach STEWART-HAMILTON, wendet aber ein neuartiges Verfahren zur Registrierung des Farbstoffes an.

Es wurde der "IN VIVO HÄMOREFLEKTOR IVH 3 und HMV RECHNER COC 1" der Firma SCHWARZER benutzt.
Das Gerät eignet sich zur Messung der Sauerstoffsättigung und der Farbstoffkonzentration von Indocyanin-Grün (CG). Da im vorliegenden Fall die Sauerstoffsättigung nicht von Interesse ist, soll nur die letzte Funktion, die Messung der Farbstoffkonzentration besprochen werden.

Das System besteht aus drei Einheiten: Dem Fiberoptikkatheter, dem sog. optischen Koppler und dem Analysator mit HMV-Rechner (s.Abb. 4).

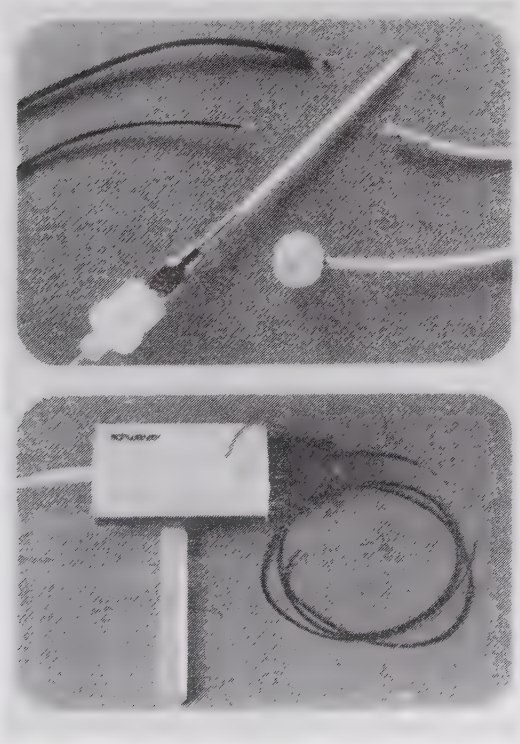


Abb. 4:
Fiberoptikkatheter der Firma SCHWARZER (oben) und optischer Koppler (unten)

Weiter besteht die Möglichkeit, einen Schreiber anzuschließen, wovon Gebrauch gemacht wurde.

Der Farbstoff wird bei seinem Absorptionsmaximum, der Wellenlänge von 800 nm, gemessen. In diesem Wellenbereich absorbiert Hämoglobin nur gering. Außerdem ist die Differenz zwischen oxygeniertem und reduziertem Hämoglobin vernachlässigbar klein, da der isosbestische Punkt bei einer Wellenlänge von 805 nm liegt, so daß Unterschiede der Sauerstoffsättigung des Blutes die Messung nicht beeinflussen. Während der Farbstoff bei herkömmlichen Geräten mittels einer Photozelle außerhalb des Körpers gemessen wird, erfolgt die Farbstoffbestimmung bei diesem neuartigen Verfahren intravasal im Blutstrom. Die Meßwellenlänge von 800 nm wird von einer Lichtemmissionsdiode (LED) im optischen Koppler erzeigt. Das Licht wird über zwei Glasfibern im Katheter zur Spitze vorgeleitet. Es wird diffus reflektiert. Die durch den Farbstoff bewirkte Extinktion wird über zwei weitere Glasfibern dem optischen Koppler übermittelt. Ein Phototransducer mißt die Intensität des reflektierten Lichtes und wandelt es in elektrische Impulse um, die dem Rechner zugeleitet werden (s.Abb. 5). Da Änderungen des Hämatokrits und pulssynchrone Geschwindigkeitsänderungen der Erythrozyten in die Messung eingehen können, wird die Lichtintensität bei einer weiteren Wellenlänge, der Referenzwellenlänge von 930 nm, gemessen. Das Licht wird ebenfalls von einer LED ausge-

sandt und nimmt den gleichen Weg wie oben beschrieben (s.Abb. 6).

Die Standard-Typen der Katheter tragen an ihrem distalen Ende eine kleine Kugel, die die Wandberührung im Gefäß verhindern und die Eichkontrolle erleichtern soll (s.Abb. 4). Die Eichung erfolgt über jeden Katheter werksseitig. Jeder Katheter ist mit einer eigenen Eichzahl versehen, die vor Benutzung am Analysator einzustellen ist. Die Eichung wurde zusätzlich in vitro überprüft. Der "HMV-RECHNER CCC 1" übernimmt die Auswertung der Indikatorverdünnungskurve. Der Untersucher kann zwischen zwei Rechenverfahren wählen.
(1). Integration der gesamten Zeitaktivitätskurve bis zum Abfall auf 10% plus einen Korrekturfaktor für den Kurvenrest. Hierbei muß Rezirkulation vor Ablauf des Rechenprozesses ausgeschlossen werden.
(2). Integration der Zeitaktivitätskurve bis zum Abfall auf 55% der Maximalkonzentration plus Extrapolation des restlichen Abfalls aus zwei Bezugspunkten bei 75% und 55% des Maximums. In diesem Fall geht eine mögliche Rezirkulation von Indikator nicht in die Messung ein.
Bei Wiederholungsmessungen erfolgt der Nullabgleich (Berücksichtigung vorhandener Farbstoffreste aus vorausgegangenen Injektionen) automatisch, wenn der Startvorgang nach dem Drücken der Starttaste eingeleitet wird. Die Ausgangsmenge an Indikator, die der Untersucher injiziert, muß er vor Meßbeginn am Gerät einstellen.

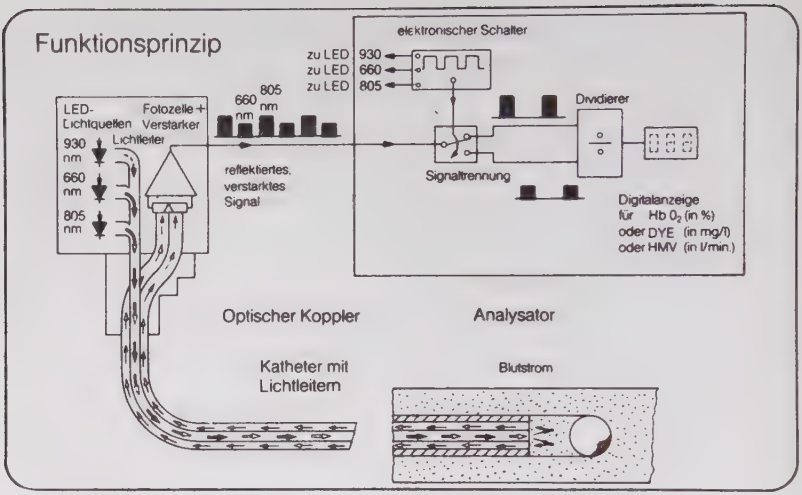



Abb. 5: Funktionsprinzip des Densitometers im Schema

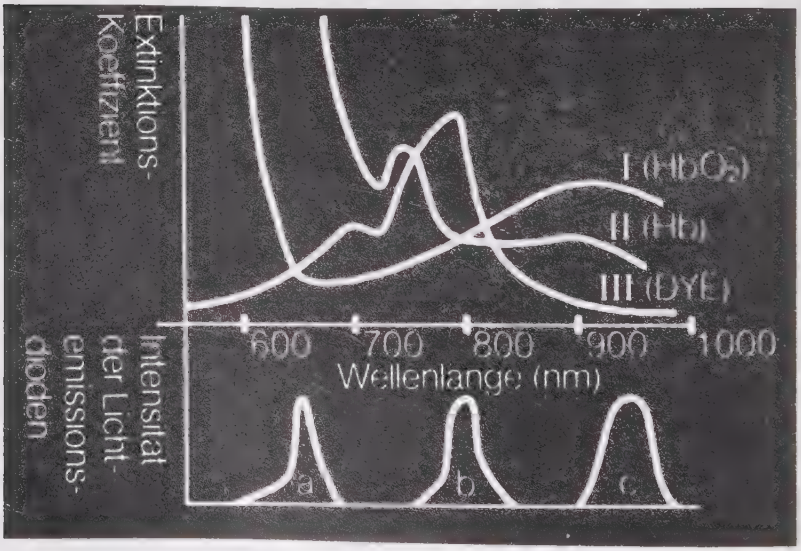



Abb. 6: Extinktionsdiagramm des Densitometers

Neben der oben skizzierten Methode, den Farbstoff Indoxyanin-Grün (CG) intravasal zu messen, stand uns ein weiteres Gerät zur Verfügung, der HZV-Computer "Lexington", den uns die Firma LEXIMED für einige Messungen überlassen hatte. Der Farbstoff wird von diesem Gerät ebenfalls densitometrisch bei einer Wellenlänge von 805 nm gemessen. Der Unterschied liegt darin, daß das Blut von einer Küvette außerhalb des Körpers auf seinen Farbstoffgehalt untersucht wird. Zu diesem Zweck zieht eine Entnahmepumpe Blut über einen Katheter, der in einer größeren Arterie liegt, durch eine Küvette. Das Densitometer arbeitet mit einem Interferenzfilter von 805 nm, das unabhängig von der Sauerstoffsättigung des Blutes ist. Das Densitometer besitzt eine automatische Helligkeitsregelung, die Kurzzeitveränderliche wie Hämatokritveränderungen, Änderungen der lichten Weite der Küvette und Farbstoffreste im Blut von vorherigen Messungen ausgleicht. Die Eichung kann einerseits auf die "klassische" Art und Weise mittels einer Blutprobe bekannter Konzentration in vitro durchgeführt werden, andererseits kann auch ein elektrisches Eichsignal des Gerätes selbst, das einer Farbstoffkonzentration von 6mg/l entspricht, benutzt werden. Der letzte Weg hat sich als sehr praktisch erwiesen. Bei Wiederholungsmessungen führt das Gerät automatisch einen Nullabgleich (s.o.) durch. Nach diesem Nullabgleich, für den eine Zeitspanne von ca. 10 Sekunden

verstreicht, signalisiert das Gerät dem Untersucher durch ein Lämpchen, daß er mit der Untersuchung beginnen kann. Die Auswertung der Zeitaktivitätskurve übernimmt der Rechner. In dem Fall, daß der Abfall der Zeitaktivitätskurve nicht exponentiell verläuft, die Messung also nicht ausgewertet werden kann, wird der Untersucher durch ein optisches Signal auf den Fehler hingewiesen. Zusätzlich können die Kurven auch aufgezeichnet werden, eine Möglichkeit, an der zur Kontrolle festgehalten wurde.

Obwohl in disem Gerät eine der modernsten Versionen des STEWART-HAMILTON Verfahrens vorliegt, die durch die elektronische Auswertung des Konzentrationsverlaufes dem Benutzer enorme Zeitersparnis und Erleichterung bringt, haben wir im Verlauf unserer Untersuchungen dennoch von einer weiteren Verwendung abgesehen. Zur Begründung sei folgendes vermerkt: Die Schwierigkeiten liegen hauptsächlich auf der Seite des Abnahmesystems. Während einer Messung zieht die Entnahmepumpe zwischen 20 und 50 ml Blut. Dieses kann nach der Messung entweder verworfen oder reinfundiert werden. In das Entnahmesystem sind auf dem Wege über die Küvette zur Pumpe zwei Drei-Wege-Hähne eingeschaltet, hält man sich an die Richtlinien des Herstellers. Diese sind zum Spülen der Küvette mit physiologischer Kochsalzlösung, zum Entleeren der Entnahmespritze, zum Entlüften des Entnahmesystems usw. notwendig. Um das Entnahmesystem für eine Wieder-

holungsmessung vorzubereiten, vergehen etwa fünf Minuten, die mit einer Vielzahl von Handgriffen verbunden sind. Häufig machten wir die Erfahrung, daß das Zugsystem nicht vollständig dicht war, so daß Luftblasen die Messung beeinträchtigten. Hierin liegt eine weitere mögliche Gefährdung der Sterilität. Im Hinblick auf eine Verwendung in der Pädiatrie sei ferner darauf hingewiesen, daß die Entfernung eines relativ großen Blutvolumens bei einem Neugeborenen eine ernsthafte Gefährdung bedeuten kann. Es ergibt sich daraus der Zwang, das Blut unter dem Risiko der Kontamination zu refundieren. Außerdem zeigte sich, daß die Messungen in der Exspirationsphase vorgenommen werden sollten, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Die Zeit von 10 Sekunden, die das Gerät für den Nullabgleich benötigt, die zudem noch nicht vorhersehbaren Schwankungen unterworfen sind, läßt diese Forderung nur unter Schwierigkeiten erfüllen. Zur Durchführung einer Messung sind, den Nullabgleich eingeschlossen, mehrere Einstellungen am Computer und der Densitometereinheit erforderlich, wohingegen am "IN VIVO HÄMOREFLEKTOMETER IVH 3 und HMV-RECHNER COC 1" der Firma SCHWARZER nur ein Druck auf die Starttaste genügt, der nahezu simultan mit der Farbstoffinjektion zusammenfällt. Obwohl mit dem HZV-Computer "lexington" uns ein hochempfindliches Gerät zur genauen Herzminutenvolumenbestimmung zur Verfügung stand, haben wir aus Grün-

den der Bequemlichkeit und der einfacheren Handhabung dem Produkt der Firma SCHWARZER den Vorzug gegeben.

### 2.2.3 Gamma-Kamera

Zur Erfassung des radioaktiven Indikators verwendeten wir eine Gamma-Kamera, die auch häufig mit dem Namen ihres Erfinders H.O. ANGER als "ANGER-Kamera" bezeichnet wird (1,2,3).

Das Registriersystem läßt sich in zwei Einheiten gliedern, die Kamera und die Datenverarbeitungsanlage (s. Abb. 7 und 8).

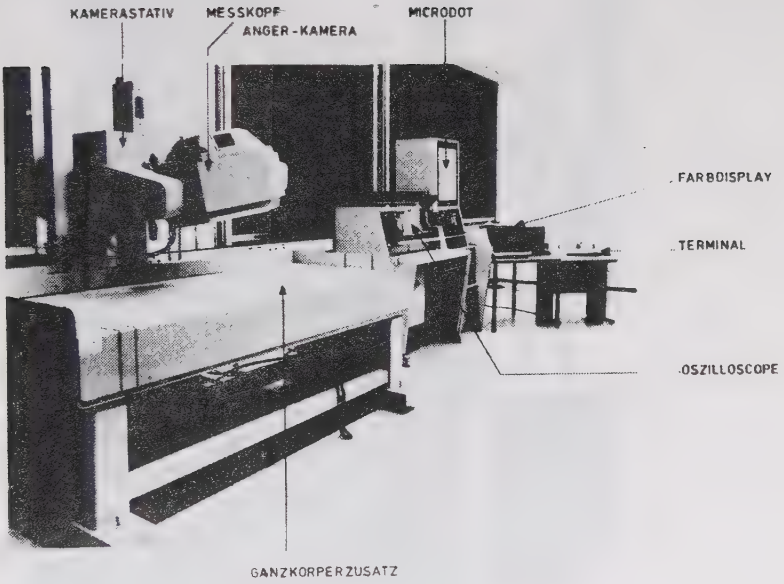



Abb. 7: Gamma-Kamera mit Bedienungseinheit

Der Kamerakopf dient der Umwandlung der radioaktiven in elektrische Impulse. Er ist folgendermaßen aufgebaut (s.Abb. 9). Hinter einem Parallellochkollimator (Bleiplatte mit zylindrischen Bohrungen) befindet sich ein NaJ-Kristall von etwa 25 cm Durchmesser. Über diesem liegt eine ionisierende

Calciumschicht. Darüber sind 19 Sekundärelektronenvervielfacher (SEV) angeordnet.

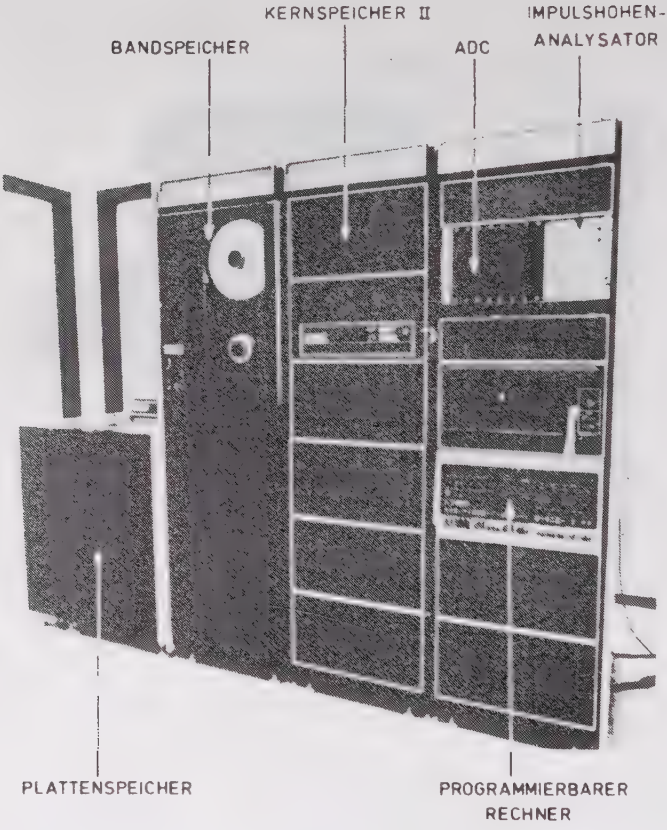



Abb. 8: Datenverarbeitungsanlage zu der in Abb. 7 dargestellten Gamma-Kamera.

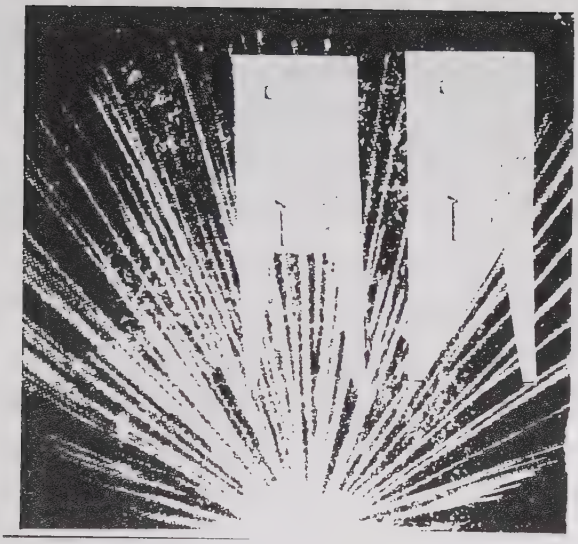
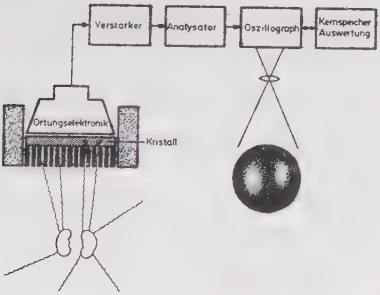


Abb. 9: a) Schema der Wirkungsweise eines Kollimators




und b) schematischer Aufbau des Meßkopfes der Gamma-Kamera

Passiert ein Gammaquant den Kollimator und trifft auf den Kristall, löst er einen Lichtblitz aus. Dieser wird in den Photoverstärkern registriert. Der SEV, der sich in unmittelbarer Nähe des Absorptionspunktes befindet, wird mehr Licht erhalten als weiter entfernte. Dementsprechend wird er ein höheres Signal liefern, das der absorbierten Energie des Gammaquants proportional ist. Auf diese Weise entsteht eine Energieinformation, das Z-Signal. Gleichzeitig sind die Verstärker so miteinander geschaltet, daß ein Vergleich der entstandenen Impulse eine Ortsinformation entstehen läßt. Diese Informationen können auf einem Oszillografenschirm als Punkte unterschiedlicher Helligkeit örtlich zugeordnet dargestellt werden. Zur weiteren Auswertung werden sie einem Rechner zugeführt und auf Matritzen von 64 x 64 Punkten gespeichert. Es können bis zu zehn Matritzen pro Sekunde gespeichert werden. Dynamische Funktionsabläufe können auf dem Bildschirm wiedergegeben werden, indem die Matritzen in rascher Reihenfolge aus dem Datenspeicher abgerufen werden (Serienszintigraphie, s.Abb. 10 und 11). Es läßt sich innerhalb dieses Bildes ein beliebiges Gebiet oder eine Struktur festlegen, die einem definierten Abschnitt aller Matritzen entspricht (Region of interest, ROI). Betrachtet man über dieser Stelle die Aktivität aller Matritzen in einem Zeitabschnitt, läßt sich beispielsweise eine Zeit-

aktivitätskurve aufstellen (s.Abb. 12). Da der effektive Durchmesser des Szintillationskristalles ca. 25 cm beträgt und die Matrix aus 64 x 64 Punkten zusammengesetzt ist, beträgt der Abstand zweier Punkte etwa 0,39 cm.

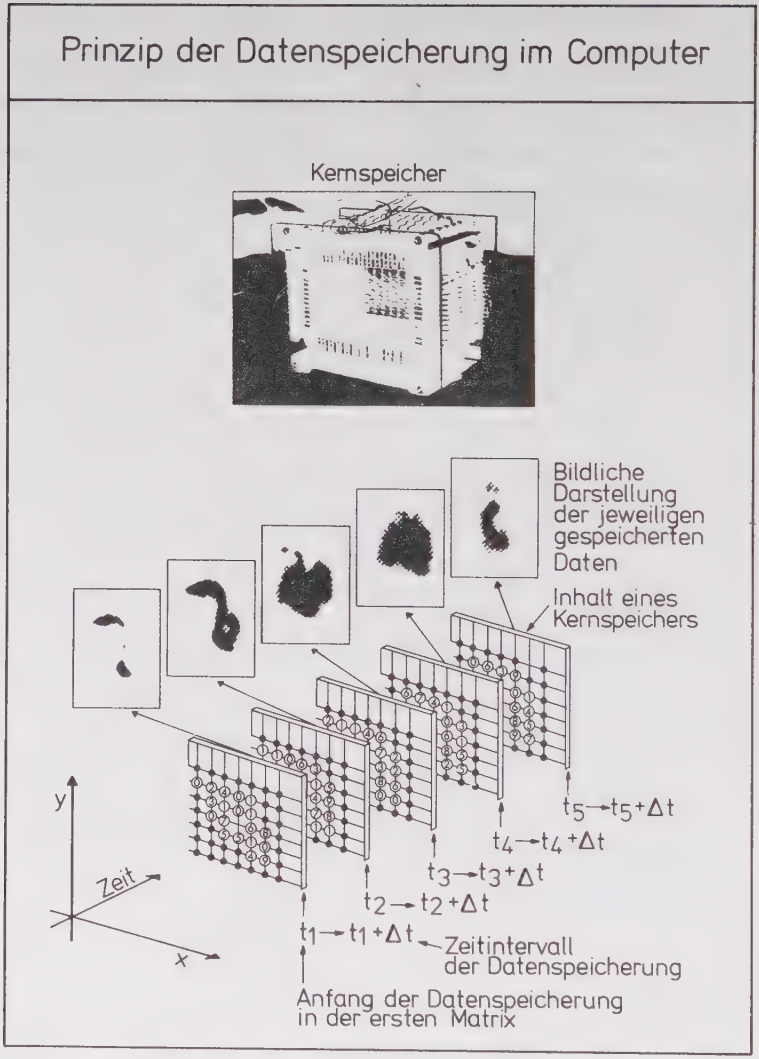



Abb. 10: Prinzip der Datenspeicherung im Computer und der Serienszintigraphie

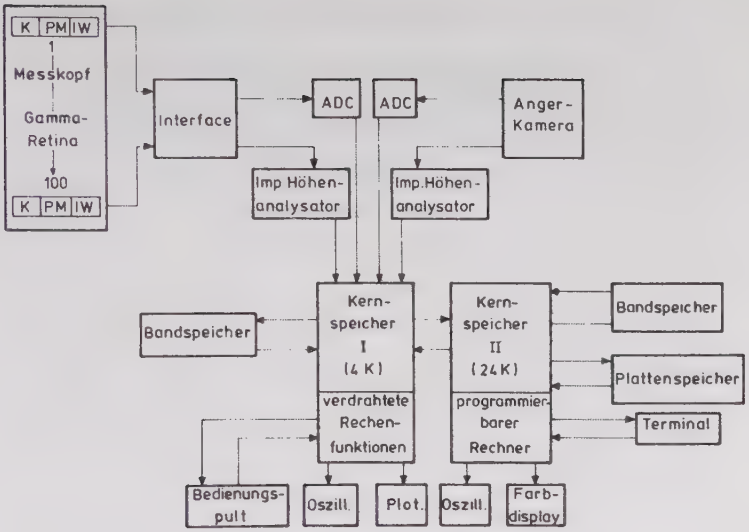



Abb. 11: Blockschaltbild der Datenverarbeitung der Gamma-Kamera

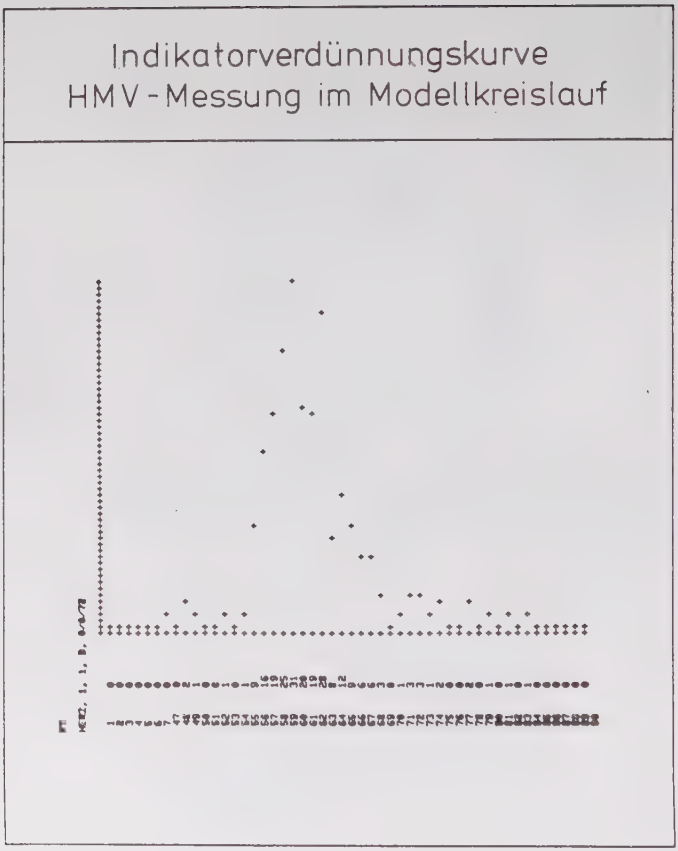



Abb. 12: Typische Darstellung der Zeitaktivitätskurve, wie sie nach Aufzeichnung mit der Gamma-Kamera im Modellkreislauf entsteht

2.2.4 Farbstoff Indocyanin-Grün (CG)

Die beiden Densitometer, die zur Aufzeichnung von Farbstoffverdünnungskurven benutzt werden, erfordern die Verwendung von Indocyanin-Grün, das als Cardiogreen (CG) oder als VIHER-Test im Handel ist.

Dieser Farbstoff besitzt sein Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 800 nm (16,17,18). Dieser Umstand erweist sich als günstig im Hinblick auf die Absorption von oxygeniertem und reduziertem Hämoglobin (s.o., Abb. 6). Eine wässrige Lösung von CG wird in weiten Bereichen weder von pH- noch Temperaturschwankungen beeinflußt (pH 6,0-9,0; Temp. 15-34 °C) (91,96). Die wässrige Lösung ist allerdings nur für ungefähr einen Tag stabil, so daß sie für jede Untersuchung neu angesetzt werden muß. Cardiogreen ist nicht toxisch für den Organismus. Die Höchstdosis, die erlaubt ist, hat man auf 2 mg pro kg Körpergewicht festgesetzt, wenn auch in Tierexperimenten Dosen bis zu 5 mg pro kg Körpergewicht verabreicht worden sind ohne erkennbares Risiko. Die biologische Halbwertzeit beträgt etwa 10 Minuten (16). Der Stoff wird über die Leber ausgeschieden.

2.2.5 Radioaktiver Indikator Technetium (Tc)

Als radioaktiver Indikator, der mit der Gamma-Kamera erfaßt werden kann, diente Technetium (Tc). Das metastabile $^{99m}$Tc, Tochterprodukt von Molybdän 99,

besitzt eine physikalische Halbwertszeit von sechs Stunden (38,39,56,60). Es ist ein reiner Gammastrahler. Für die Modellversuche wurde 1mCi 99mTc injiziert. Das Technetium wurde an Humanserum-Millimikrosphären gekoppelt. Dieses bewirkt, daß der Indikator nach intravenöser Applikation im Lungenkapillarstrombett haften bleibt. Die Aktivität kann über der Lunge in einer statischen Aufnahme gemessen werden. Der Durchmesser der Tc-99m-HSA Millimikrospähren schwankt zwischen 10 und 90 µm. Es wird etwa jede 200 000.ste Kapillare blockiert, so daß keine Emboliegefahr besteht. Nach zwei bis acht Stunden sind die Partikel mit Technetium abgebaut. Die Markierung der Partikel mit Technetium wird mit 98% angegeben (s.Abb. 13; 45,46,78,90).

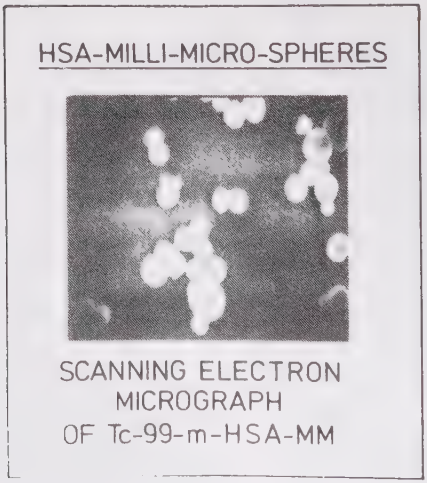



Abb. 13: Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Mikrosphären

## 2.2.6 Kreislaufmodell

### Farbstoffmessungen

Der verwendete Modellkreislauf zur Überprüfung des neuen Fiberoptikmeßverfahrens zur Herzminutenvolumenbestimmung ist in Abb. 14 dargestellt.

In der Pumpe liegt ein "Treibschlauch" von 10 mm Durchmesser, der Blut aus einem Vorratsgefäß enthält. Dieser Schlauch ist an den Meßschlauch von 20 mm Durchmesser gekoppelt. Dazwischen liegen auf einem kurzen Abschnitt Glasperlen dichtgepackt, die eine vollständige Durchmischung von Farbstoff und Blut bezwecken sollen. Cardiogreen wird zwischen Pumpe und Mischkammer mittels einer Tuberkulinspritze injiziert. In den Meßschlauch ist ein Fiberoptikkatheter mittelständig eingeführt. Um den Kreislauf zu schließen wird das Blut über einen "Umschaltkasten" in das Vorratsgefäß zurückgeführt. Nach der Messung wird der Inhalt ausgewogen und in Volumen umgerechnet. Auf diese Weise ist genau bekannt, wieviel die Pumpe in der Meßzeit bezogen auf eine Minute geliefert hat. Die tatsächliche Förderleistung kann somit mit der Anzeige des "IVH 3" in (l/min) verglichen werden.

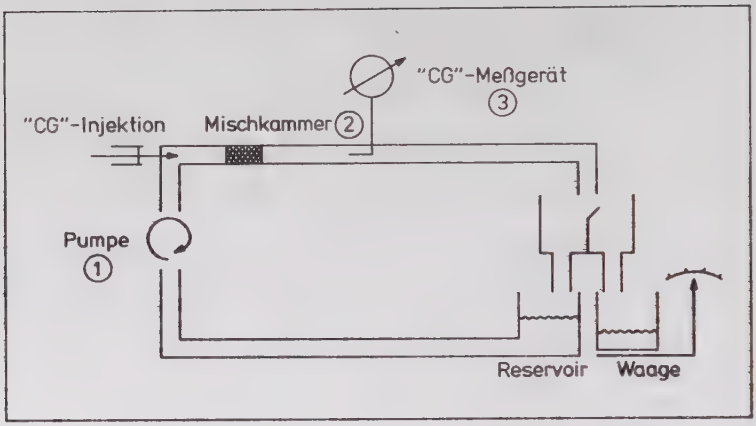



Abb. 14: Schema des Modellkreislaufes zur Überprüfung des Fiberoptikmeßverfahrens zur Herzminutenvolumenbestimmung

Um die Intaktheit der Erythrozytenmembranen zu gewährleisten, die für das Funktionieren des "IVH 3 SCHWARZER" erforderlich ist, wurde der Modellkreislauf mit frischem Hundeblut gefüllt. Das Blut wurde haparinisiert, um die Gerinnung zu unterbinden. Da dem Heparin üblicherweise Reduktionsmittel zugesetzt sind, die den Farbstoff "bleichen", mußte ein Heparinprüparat zugeführt werden, das frei von Zusätzen ist, beispielsweise Heparin NOVO$^{R}$. Da die Fiberoptik empfindlich auf Störlicht reagiert, befand sich über der Katheterstelle im Kreislauf eine lichtdichte Abdeckung (s.Abb. 15).

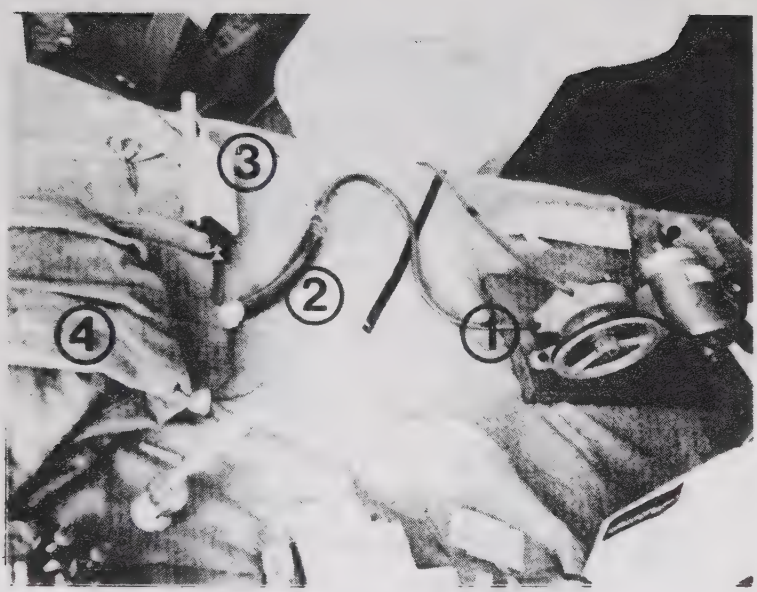



Abb. 15: Detailansicht des Modellkreislaufes zur Überprüfung des Fiberoptikmeßverfahrens
(1) = Pumpe; (2) = Anfang des Meßschlauches;
(3) = optischer Koppler;
(4) = lichtdichte Abdeckung der Meßstelle

Radiokardiographische Messungen

Der Aufbau des Modells für diese Versuchsreihe unterscheidet sich prinzipiell nicht von dem vorher geschilderten (s.Abb. 16).

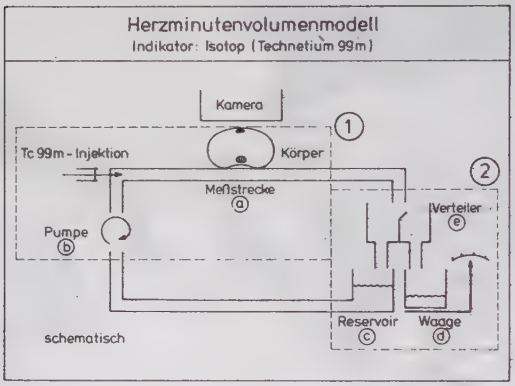



Abb. 16: Schema des Modellkreislaufes für die radiokardiographische Herzminutenvolumenbestimmung

Bedeutsam ist lediglich, daß die Flüssigkeit nach dem Ende der Messung nicht wie in dem vorigen Versuch in das Vorratsgefäß zurückgeführt wurde, sondern getrennt aufgefangen und aufbewahrt wurde. Somit wurde die Rezirkulation des Indikators vermieden und der Nullabgleich erübrigte sich. Ferner wurde das Schlauchsystem in Form einer Doppelschleife gelegt, um eine mehrfache Indikatorpassage aufzeichnen zu können (s.Abb. 17).

Gesamtansicht

1 Meßschlauch Anordnung + Pumpe

2 Kontrollmessung mit einem Reservoir und einer Waage

Abb. 17: Modellkreislauf für die radiographische Zeitvolumenbestimmung

In der Mehrzahl der Versuche war der Kreislauf lediglich mit Wasser als Transportflüssigkeit gefüllt, da der Indikator unabhängig von den Eigenschaften des Blutes nachgewiesen wird. Es wurden aber auch einige Versuche mit Blut durchgeführt, die keine Unterschiede in den Meßergebnissen zeigten.

Im Hinblick auf das Ziel, das Herzminutenvolumen des Menschen zu bestimmen, interessierte die Absorption radioaktiver Strahlung durch Gewebe. Da die verschiedenen Gewebe eines Organismus in unterschiedlicher Stärke Strahlung absorbieren, deren Ausmaß sich nicht exakt vorhersehen läßt, können diese Störungen nur dann unberücksichtigt bleiben, wenn sich die geometrischen Bedingungen, unter denen die Messung stattfindet, nicht ändern. Das heißt, daß die Bestimmung der Ausgangsmenge an Indikator und die Aufzeichnung der Indikatorverdünnungskurve an dem gleichen Ort vorgenommen werden müssen. Demnach gestaltet sich der Versuchsablauf folgendermaßen:

(1.) Die mit Technetium gefüllte Spritze wird an eine markierte Stelle des Schlauchsystems unter den Kamerakopf gelegt. Darüber liegt der Körper, durch den die Messung erfolgt. Die Aktivität der Spritze wird mit der Kamera gemessen. Üblicherweise betrug die Injektionsmenge 1 mCi.

(2.) Die Spritze wird unter dem Körper entfernt. Das Technetium wird in den Kreislauf injiziert. Während der Meßdauer wird die Flüssigkeit in einem zweiten Sammelgefäß aufgefangen. Diese Menge wird gewogen und in Liter pro Minute ausgerechnet. Diese Zahl entspricht der tatsächlichen Pumpenförderleistung. Gleichzeitig wird mit der Gamma-Kamera der Verlauf

des Indikators verfolgt und dynamisch aufgezeichnet. Über der Stelle, an der im ersten Schritt die Aktivität der vollen Spritze bestimmt wurde, wird eine "region of interest" gewählt und die Zeitaktivitätskurve aufgezeichnet.

(3.) Anschließend wird die Restaktivität, die nach der Injektion in der Spritze verblieben ist, mit der Gamma-Kamera gemessen. Zu diesem Zweck muß die Spritze wieder an den gleichen Ort gelegt werden, an dem vorher die volle Spritze lag und der aus diesem Grund markiert worden ist. Während dieses Vorgangs muß gewährleistet bleiben, daß sich die Lage des Körpers, unter der ROI nicht ändert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1.1 Zeitvolumenmessungen im Kreislaufmodell mit dem Farbstoffverdünnungsverfahren unter Verwendung einer Fiberoptik

Mit dem unter Absatz 2.2.6 beschriebenen Kreislaufmodell wurden nach Injektion von 5 mg handelsüblichem Cardiogreen, die beispielhaft in Abb. 18 wiedergegebenen Indikatorverdünnungskurven registriert.

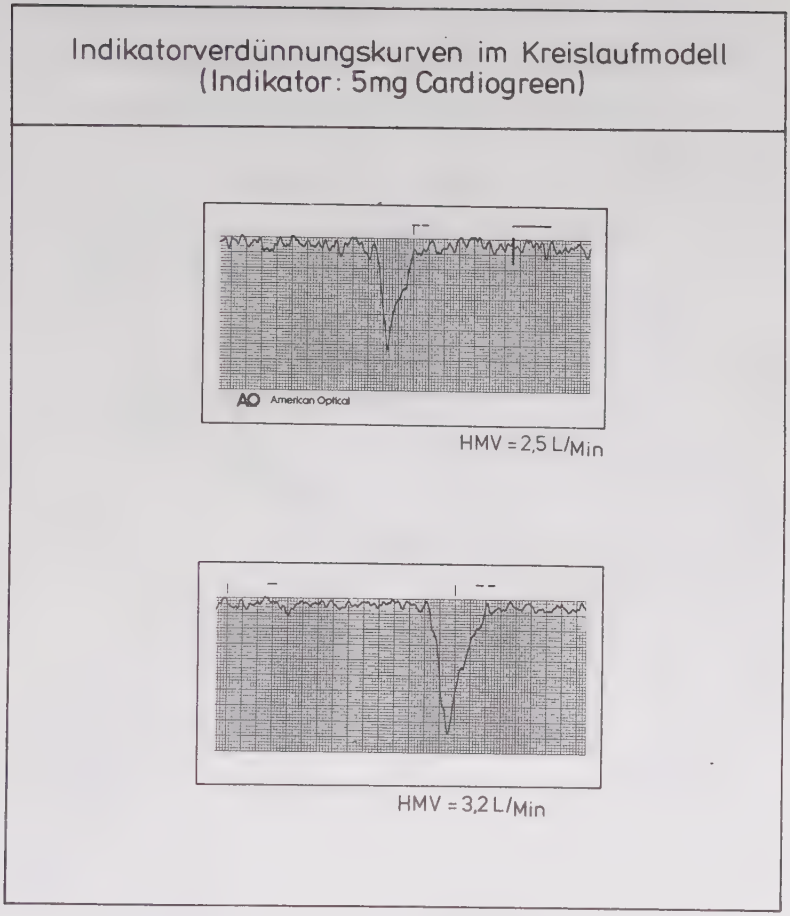



Abb. 18: Zwei typische Indikatorverdünnungskurven, die von dem "IVH 3" SCHWARZER im Modellkreislauf aufgezeichnet wurden.

Die mit dieser Methode erhaltenen Daten wurden den jeweiligen Pumpenförderleistungen gegenübergestellt, und die Resultate sind in Abb. 19 zusammengefaßt.

Die Regressionsanalyse lieferte einen Korrelationskoeffizienten von 0,92. Aus graphischen Gründen wurde für die Y- zur X-Achse das Verhältnis von 1 : 2 gewählt.

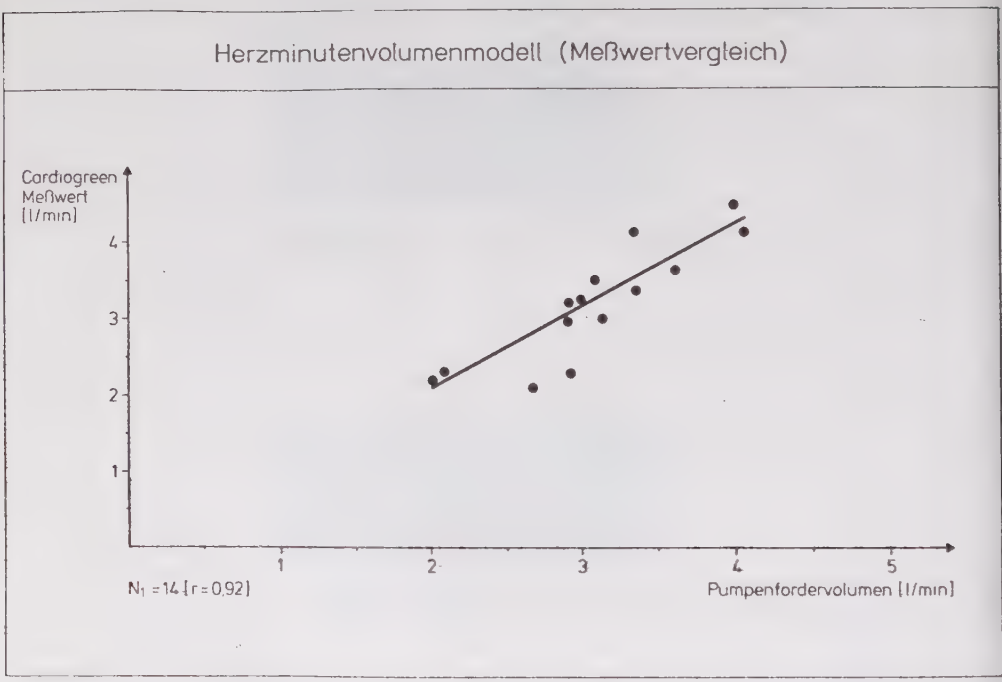



Abb. 19: Meßwertvergleich von direkt gemessener Pumpenförderleistung mit den Zeitvolumina, die mittels Cardiogreendilutionsmethode mit der Fiberoptik ermittelt wurden.

### 3.1.2 Herzminutenvolumenmessungen im Tierexperiment mit dem Farbstoffverdünnungsverfahren unter Verwendung einer Fiberoptik

Im Tierversuch wurde das Herzminutenvolumen bei sechs Hunden durch Farbstoffverdünnungsmessungen mit der Fiberoptik bestimmt.
Die Hunde befanden sich in Barbituratnarkose und atmeten spontan. Ein Ein-Kanal-EKG der Extremitätenableitungen wurde fortlaufend geschrieben und der Pulmonalarteriendruck kontinuierlich blutig mittels Druckwandler registriert. Die Atemfrequenz wurde ebenfalls regelmäßig aufgezeichnet (s.Abb. 2o). Die Messungen erfolgten stets in der end-exspiratorischen Phase. Die Messungen wurden in raschem zeitlichen Abstand vorgenommen; der Abstand zwischen zwei Messungen betrug fünf Minuten oder weniger.

Die Einzelergebnisse der Herzminutenvolumenbestimmung sind in Abb. 21 dargestellt.

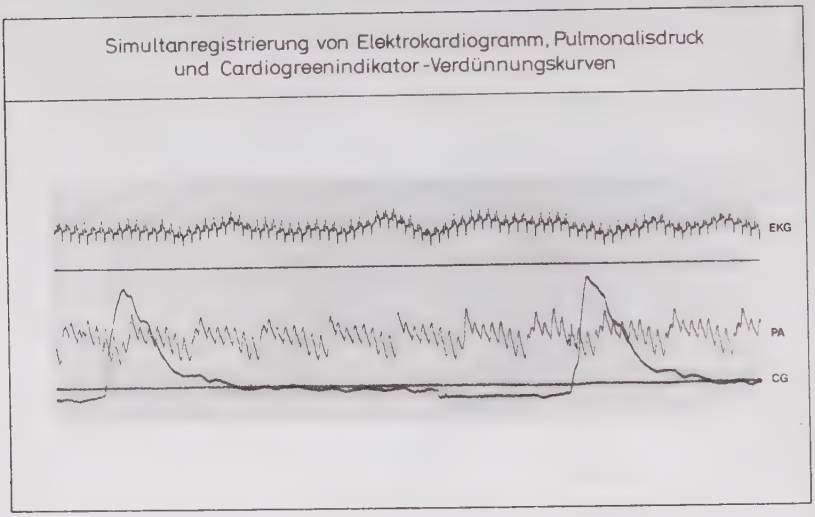



Abb. 20: Beispielhafte Wiedergabe der Simultanregistrierung von Elektrokardiogramm (EKG), Pulmonalarteriendruck (PA) und Cardiogreenindikatorverdünnungskurven (CG).

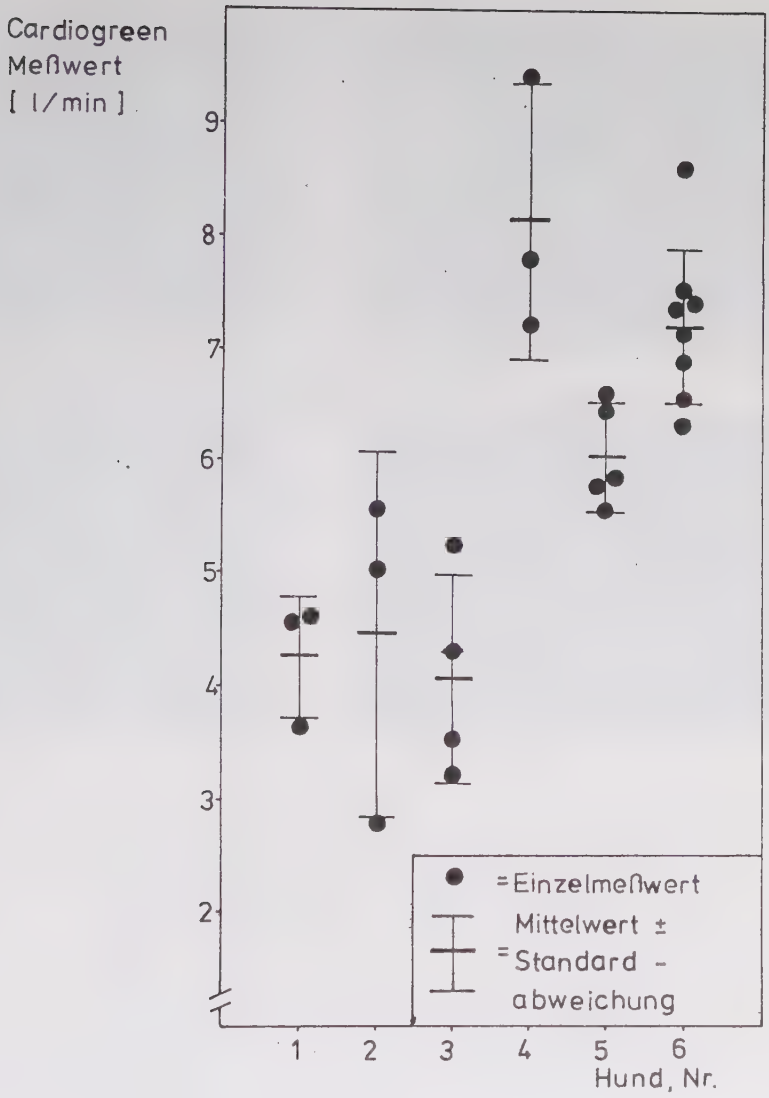



Abb. 21: Messung des Herzminutenvolumens an sechs Hunden mit Cardiogreendilutionsmethode mit der Fiberoptik; die relative Standardabweichung beträgt zwischen 7,7% (Hund Nr. 5) und 33% (Hund Nr. 2)

## 3.2 Zeitvolumenmessung im Kreislaufmodell mittels einer externen, radiographischen Methode

Wie im Absatz 2.2.6 dargestellt, wurden in einem mechanischen Kreislaufmodell vorgegebene Herzminutenvolumina mit radiographischen Methoden gemessen. Entsprechend dem Versuchsablauf wurde aus dem Bereich von Interesse ("region of interest", ROI) die Zeitaktivitätskurve während der Boluspassage des radioaktiven Indikators ausgeschrieben (s. Abb. 21).

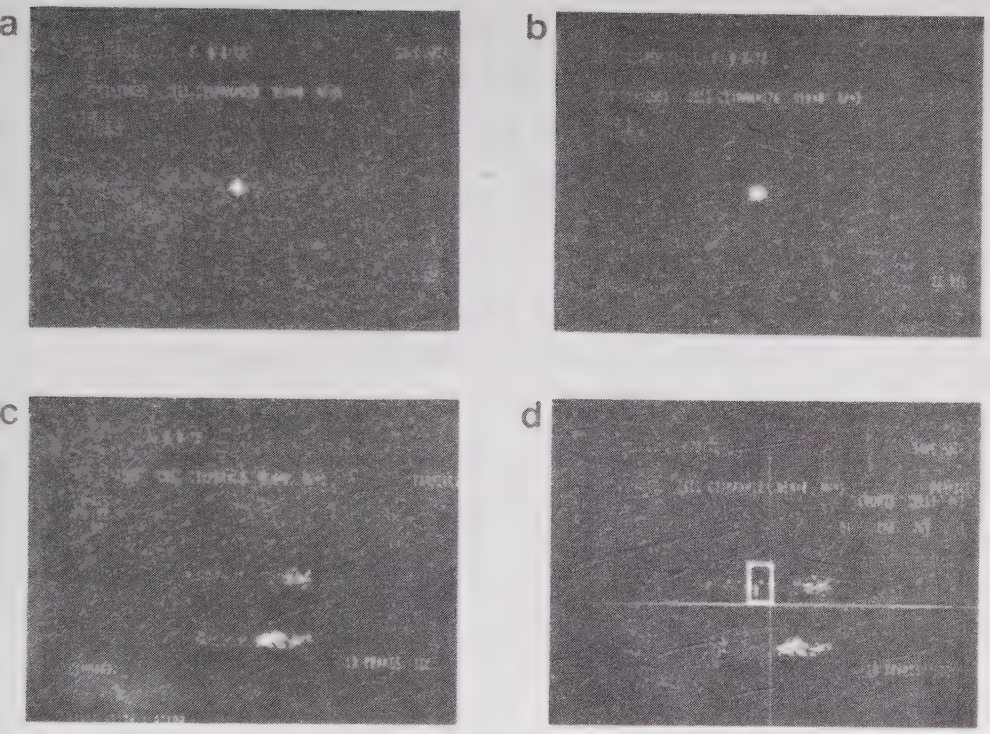



Abb. 22: Aufzeichnung der Indikatorpassage durch das Schlauchsystem des Kreislaufmodells;
a) Messung der Indikatormenge durch den Thorax vor der Injektion; b) Messung der Restmenge nach Injektion in der gleichen Anordnung;
c) Indikatorverlauf durch das Schlauchsystem;
d) Registrierung der Zeitaktivitätskurve über der gleichen Region wie bei der Bestimmung der Indikatormenge

Diese ergab Impulszahlen, die in der Akkumulationszeit von 0,1 sec zustande gekommen waren. Die Umrechnung in Impulse pro Minute erfolgt durch Multiplikation mit 600, so daß eine sog. normierte Zeitaktivitätskurve entsteht:

(6) $IPM(t) = IP(t) \times 600$ (Impulse/min)

Die Umrechnung in eine Zeitkonzentrationskurve erfolgte durch Division mit dem miterfaßten Schlauchvolumen (V), das von der "region of interest" registriert wurde:

(7) $C(t) = \frac{IPM}{V}$ (Impulse/min x ml)

Das Volumen des Registrierabschnittes ergab sich aus dem Produkt aus bekanntem Rohrquerschnitt (r) und der Länge (l) der "region of interest":

(8) $V = \pi \times r^2 \times l$

In getrennten Experimenten wurde nachgewiesen, daß der Abstand zwischen zwei Matritzenpunkten in der Datenspeichereinheit im Objekt 0,396 cm entspricht. Die Länge des von der Kamera berücksichtigten Schlauchstückes ist gegeben durch die Anzahl der Matritzenpunkte in der ROI, erhöht um 1:

(9) $l = 0{,}396 \times (n + 1)$

Diese Erhöhung um einen Matritzenpunkt bei der Längenbestimmung des Schlauchsegmentes ist durch Einstrahlung von benachbarten Segmenten in die Kollimatoröffnung, die miterfaßt werden, bedingt. Unter Berücksichtigung des STEWART-HAMILTONschen Prinzips (s.Absatz 2.1.2, Gleichung (3) und (4))

(10) $$HMV = \frac{I}{\int_0^{\infty} C(t)\,dt}$$

ergibt sich unter Einbeziehung der oben durchgeführten Normierung der Zeitaktivitätskurve (gleich Umwandlung in Zeitkonzentrationskurve) folgende Formel zur Berechnung des Herzminutenvolumens im Modellkreislauf:

(11) $$HMV = \frac{IPM \times \pi \times r^2 \times (0{,}396 \times (n+1))}{4 \times \sum I_i\,(t) \times 600 \times \Delta t}$$

Hierbei bedeuten:

HMV = Herzminutenvolumen (ml/min)

IPM = Impulse pro Minute
= applizierte Gesamtaktivität pro Minute

$r$ = Innenradius des Schlauches (cm)

$I_i\,(t)$ = Impulszahl zur Zeit $t_i$, die über dem Schlauchsegment in der Akkumulationszeit von 0,1 sec registriert wird;

$\Delta t = \frac{1}{600} \times$ Minute .

Die Daten, die diese Berechnung lieferte, wurden mit den zugehörigen Förderleistungen der Pumpe verglichen (s. Abb. 22). Die Regressionsanalyse ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,96. Das heißt, daß trotz der verhältnismäßig kleinen Anzahl von Meßpunkten eine gute lineare Abhängigkeit besteht.

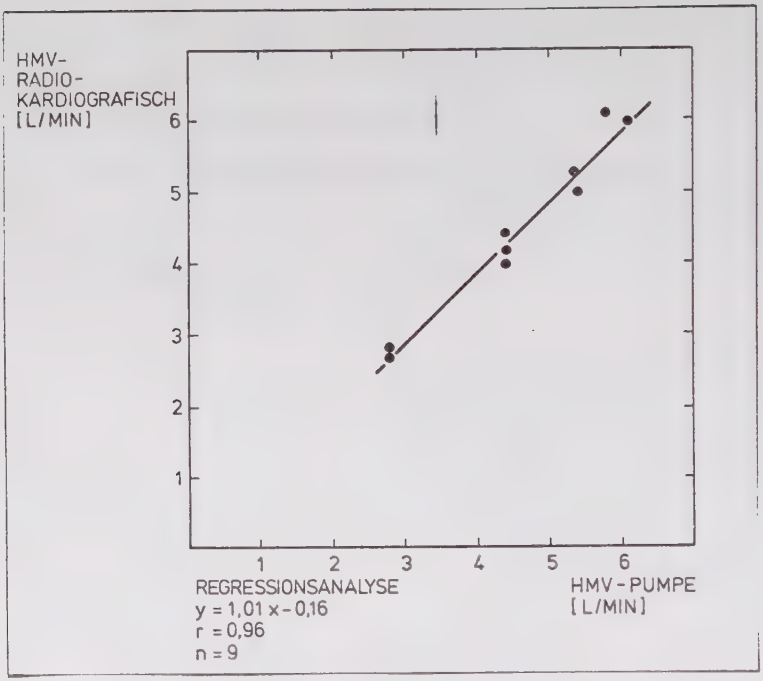



Abb. 23: Herzminutenvolumenmessung im Kreislaufmodell mit externer, radiokardiographischer Methode im Verhältnis zur direkt gemessenen Pumpenförderleistung

# 4. Diskussion

## 4.1. In vitro Zeitvolumenbestimmungen mit dem Farbstoffverdünnungsverfahren unter Verwendung einer Fiberoptik

Erst seit etwa 1965 wurden Versuche unternommen, Farbstoffverdünnungsmessungen zur Herzminutenvolumenbestimmung, die auf dem STEWART-HAMILTONschen Prinzip beruhen, mittels Fiberoptikkathetern durchzuführen (20,42,43,68,68,92).

Das Verfahren kann deshalb als relativ neu betrachtet werden und bedurfte einer nochmaligen genauen Überprüfung unsererseits, bevor wir es als Referenz benutzten. Daher bestand das Ziel dieser Arbeit in der ersten Phase darin, eine kontrollierte, geeichte Zeitvolumenbestimmung des Fiberoptiksystems "IN VIVO HÄMOREFLEKTOR IVH 3 und HMV RECHNER COC 1" der Firma SCHWARZER in vitro durchzuführen. Zu diesem Zweck wurde ein Modellkreislauf aufgebaut, dessen Kernstück eine Exzenterpumpe ist, die einen pulsatilen Fluß liefert. Die Charakteristik dieser Pumpe weist aus (s.S. 17, Abb. 3), daß sie in einem weiten Bereich bei vorgegebener konstanter Drehzahl ein konstantes Volumen in der Minute fördert, und zwar unabhängig von der verwandten Flüssigkeit. In den angewandten Meßbereichen war die Strömung turbulent. Somit wurden in diesem Kreislauf weitgehend die Bedingungen nach-

geahmt, die während der Herzminutenvolumenbestimmung in vitro vorliegen.

Das Funktionieren der Fiberoptik ist an das Vorhandensein intakter Erythrozyten geknüpft, deswegen wurde der Modellkreislauf mit nativem Hundeblut betrieben. Es war zu bedenken, daß in unserem System keine Elimination von Farbstoff stattfand, sondern sich mit jeder Wiederholungsmessung neuer Farbstoff anreicherte. Jede neue Farbstoffmessung erforderte einen Nullabgleich, der seitens des Gerätes automatisch erfolgte. Dieser automatische Nullabgleich wurde gesondert durch externe Eichung überprüft. Somit überzeugten wir uns, daß die Genauigkeit der Messung nicht nachließ.

Mit dem Kreislaufmodell wurden 14 Zeitvolumenbestimmungen mittels Fiberoptik in dem Bereich von 2-4,5 l/min durchgeführt, die eine ausgezeichnete Linearität bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,92 erbrachten. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das Fiberoptiksystem in dem untersuchten Bereich Zeitvolumina mit guter Genauigkeit mißt.

Im direkten in vitro Vergleich mit einem Standardverfahren zur Aufzeichnung und Auswertung von Farbstoffverdünnungskurven (HZV-Computer "Lexington", Fa. LEXIMED) bot die Anwendung des Fiberoptiksystems deutliche Vorteile (s.Absatz 2.2.2): durch den Fortfall von Blutentnahme, geeichter Pumpe, Küvette etc. wird das Verfahren in der Handhabung vereinfacht und

der Untersucher gewinnt größere Mobilität (8,11,20, 42,54,55,62,80,82).

## 4.2 In vitro Zeitvolumenbestimmungen mittels einer externen, radiografischen Methode

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde geprüft, inwieweit Zeitvolumenbestimmungen in dem gleichen Kreislaufmodell, wie oben beschrieben, mittels einer externen, radiografischen Methode möglich wären, die im Grunde auch auf einer Abwandlung des STEWART-HAMILTONschen Prinzips beruht (30-32,48, 81-84).

Im Gegensatz zur kontinuierlichen Messung der Farbstoffkonzentrationsänderung wie bei dem Fiberoptiksystem zeichnet ein nuklearmedizinisches Registriersystem, die Gamma-Kamera, eine Verdünnung des Indikators in sog. diskreter Form auf, in diesem Fall mit Zeitschritten von 0,1 sec. Aus diesen Meßpunkten setzt sich die Zeitaktivitätskurve zusammen. Die Umwandlung in eine Zeitkonzentrationskurve erfolgte letztlich durch Division der jeweiligen Zeitaktivität durch das Meßsegmentvolumen, über dem registriert worden war; das Volumen ergab sich einfach aus der Länge des Meßsegmentes und aus dem Schlauchdurchmesser. Das Neuartige dieses Verfahrens und der Vorteil gegenüber der Fiberoptik liegen darin, daß die Aufzeichnung der Zeitaktivitätskurve extern erfolgte. Die Messungen konnten sogar durch den Schild eines Säugetierorganismus

erfolgen (s. Absatz 2.2.6, Abb. 16). Da die Meßpositionen stets unverändert blieben, mußten keine Veränderungen durch unterschiedliche Strahlenabsorption berücksichtigt werden.
Als Indikator diente Technetium, das eine kurze physikalische Halbwertszeit von sechs Stunden besitzt (38,39,56,60). Die Indikatormenge betrug 1mCi. (Würde Strahlung dieser Größenordnung dem menschlichen Organismus zugeführt, dürfte die Strahlenbelastung als gering bezeichnet werden.) Die durch das Endziel der Verwendung in der Humanmedizin erzwungene kleine Radioaktivitätsmenge soll berücksichtigt werden, wenn man die erzielten Zeitvolumenbestimmungen betrachtet.
Es wurden in dem Modellkreislauf neun Messungen im Bereich einer Pumpenförderleistung von 2,8 - 6 l/min vorgenommen. Der Vergleich von Pumpenförderleistung zur simultanen radiografischen Zeitvolumenbestimmung ließ die Anpassung durch eine Regressionsgerade zu, die einen hohen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,96$ und ein sehr kleines Interzept nahe an Null aufweist.

## 4.3. In vivo Reproduzierbarkeit der Herzminutenvolumenmessungen mit der Fiberoptik

In einer abschließenden Serie wurde an sechs Hunden das Herzminutenvolumen mit Fiberoptiksystem bestimmt. Während dieser Messungen ließen sich die "steady state" Bedingungen durch fortlaufende EKG-Aufzeichnung,

kontinuierliche, blutige Druckmessung und Überwachung der Atemfrequenz dokumentieren. In diesen Tierexperimenten, die in manchen Fällen eine ähnlich gute Reproduzierbarkeit wie im Kreislaufmodell boten (s.Abb.20), kamen die Vorteile der Fieberoptik erneut deutlich zum Ausdruck: einfache Handhabung, die Möglichkeit der raschen Wiederholungsmessung, die offensichtliche Genauigkeit, die sich in der Reproduzierbarkeit nahezu gleicher Ergebnisse je nach "steady state" darstellt.

## 5. Schlußfolgerung

Das Ergebnis dieser in vitro Messungen läßt den Schluß zu, daß die neue Methode zur externen, radiographischen Messung im Modellkreislauf eine mindestens ebenso hohe Genauigkeit aufweist wie ein Fiberoptikverfahren mittels Farbstoffverdünnung. Der kurze Vorstoß in die tierexperimentellen Versuche belegte seinerseits die Reproduzierbarkeit der Messungen mit Hilfe des Fiberoptikverfahrens. Somit waren die Vorfelduntersuchungen abgeschlossen.

Nun erscheint der Weg für eine vergleichende in vivo Überprüfung der radiographischen Methode gebahnt (5-7,29,51-53,60-66,91) am Maßstab eines zuverlässigen Referenzverfahrens, wie es die fiberoptische Messung bietet. Nach Gelingen dieser unerläßlichen Zwischenstufe wäre das eigentliche Fernziel der jetzigen Arbeit erreicht: die Anwendung einer nicht invasiven, nicht belastenden und offenbar auch nicht gefährdenden Methode der Herzminutenvolumenbestimmung in der Humanmedizin.

## 6. Zusammenfassung

In der vorgelegten Studie wurde mittels Modellexperimenten eine kontrolliert geeichte Minutenvolumenbestimmung vorgenommen. Darin fand zum einen die Überprüfung der Genauigkeit eines Fiberoptikverfahrens gegenüber einer Hochleistungspumpe statt, zum anderen die ähnliche Überprüfung einer neuentwickelten radiographischen Methode. Beide Testserien ergaben jeweils eine sehr hohe Korrelation im Vergleich zur Pumpleistung. Damit war erwiesen, daß zumindet in vitro die neue radiographische Methode dem anerkannten Fiberoptikverfahren ebenwertig ist.

Aufgrund dieser Voruntersuchungen war die Zielvorstellung erfüllt: Voraussetzungen zur Entwicklung eines radiokardiographischen Meßverfahrens zur externen, nicht invasiven Herzminutenvolumenbestimmung zu schaffen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. ANGER, H.O.;
Scintillationscamera.
Rev. Sci. Instr. 29, 27 (1958)

2. ANGER, H.O.;
Gamma ray and position scintillation camera.
Nucleonics. 21, 56 (1963)

3. ANGER, H.O.;
Scintillation camera with Multichannel Collimator.
J. of Nucl. Med. 5, 515 (1964)

4. BASSINGTHWAIGHTE, J.B., T.J. KNOOP, and D.U. ANDERSON;
Flow estimation by indicator dilution (bolus injection): reduction of errors due to time-averaged sampling during unsteady flow.
Circ. Res. 27, 277 (1970)

5. BLUMGART, H.L. and S. WEISS;
Studies on the velocity of blood flow. XI.
The pulmonary circulation time, the minute volume flow through through the lungs and the quantity of blodd in the lungs.
J. Clin.Invest. 6, 103 (1928)

6. BLUMGART, H.L. and S. WEISS;
Studies on the velocity of blood flow. IX. The pulmonary circulation time, the velocity of venous blood flow to the heart, and related aspects of

the circulation in patients with cardiovascular disease.
J. Clin. Invest. 5, 343 (1928)

7. BLUMGART, H.L. and O.C. YEHS;
Studies on the velocity of blood flow. I. The method utilized.
J. Clin. Invest. 4 (1927)

8. COHN, J.D.;
A pump system for performing indicator dilution curves without blood loss.
L.Appl. Physiol. 26, 841 (1969)

9. COURNAND, A.;
Measurement of cardiac output in man using right heart catheterization; description of technique, discussion of validity and of place in study of circulation.
Federation Orpc. 4, 207 (1945)

10. COURNAND, A., R.L. RILEY, E.S. BREED, F.W. de BALDWIN, and D.W. RICHARDS, Jr.;
Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle.
J. Clin. Invest. 24, 106 (1945)

11. ENGHOFF, E., M. MICHAELSSON, K. PAVEK, and S. SJÖGREN;
A comparison between the thermal dilution method

and the direct FICK and the dye dilution methods for cardiac output measurements in man.
Acta Soc. Med. Upsal. 75, 157 (1970)

12. EVONUK, E., C.J. IMIG, W. GREENFIELD, and J.W. ECKSTEIN;
Cardiac output measured by thermal dilution of room temperature injectate.
J. Appl. Physiol. 16, 271 (1961)

13. FICK, A.;
Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln.
Sitz.ber. Physik-Med. ges. Würzburg S. 18, 1870

14. FORRESTER, J.S., W. GANZ, G. DIAMOND, T. McHUGH, D.W. CHONETTE, and H.J.C. SWAN;
Thermodilution cardiac output determination with a single outflow directed catheter.
Amer. Heart. J. 83, 306 (1972)

15. FORSSMANN, W.;
Die Sondierung des rechten Herzens.
Klin. Wochenschr. 8, 2085 (1929)

16. FOX, I.J., L.G.S. BROOKER, D.W. HESELTINE, and H.E. ESSEX;
A tricarbocyanine for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation.
Fed. Proc. 16, 39 (1957)

17. FOX, I.J., L.G.S. BROOKER, D.W. HESELTINE, H.E. ESSEX, and E.H. WOOD;
A tricarbocyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 32, 478 (1957)

18. FOX, I.J., L.G.S. BROOKER, D.W. HESELTINE, and E.H. WOOD;
A new dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation.
Circulation 14, 937 (1956)

19. FRONEK, A. and V. GANZ;
Measurement of flow in single blood vessels including cardiac output by local thermal dilution.
Circ. Res. 8, 175 (1960)

20. GAMBLE, W.J., and P.G. HUGENHOLTZ;
In vivo cardiac output determination by means of a fiberoptic catheter.
Clin. Res. 12, 441 (1964)

21. GANZ, W., R. DONOSO, H.S. MARCUS, J.S. FORRESTER, and H.J.C. SWAN;
A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man.
Amer. J. Cardiol. 27, 392 (1971)

22. GANZ, W., W.J. MANDEL, D. CHONETTE, and H.J. SWAN;
A multipurpose flow- directed catheter for use in the acutely ill patient.
Circulation 41, 43 (Suppl. 3): 65 (1970)

23. GANZ, W. and H.J. SWAN;
Measurement of blood flow by thermodilution in man.
Amer. J. Cardiol. 29, 241 (1972)

24. GAUER, O.H.;
Kreislauf des Blutes.
In: GAUER/KRAMER/JUNG: Physiologie des Menschen
Band 3, Herz und Kreislauf.
Von W. TRAUTWEIN, O.H. GAUER, H.P. KOEPCHEN
Urban & Schwarzenberg, s. 304, (1972)

25. GREHANT, H. and C.E. QUINQUAUD;
Recherches experimentales sur al mesure du volume sang qui traverse posmons en nu temps dame.
Compt. rend. Soc. biol. 30, 159 (1886)

26. GROLLMANN, A.;
Determination of cardiac output of man by use of acetylene.
Am. J. Physiol. 88, 432 (1929)

27. GUYTON, A.;
Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation.
W.B. Saunders Company, Philadelphia and London (1963)

28. HALES, S.;
Statical Essays: Containing Haemastaticks.
Originally published 1733, London
Printed and published by
Hafner Publishing Company, Inc., New York (1964)

29. HAMILTON, J.G.;
Applications of radioactive tracers to biology and medicine.
J. Appl. Physics 12, 440 (1941)

30. HAMILTON, W.F., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN, and R.G. SPURLING;
Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related in the cardiac output.
Am. J. Physiol. 84, 338 (1928)

31. HAMILTON, W.F., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN, and R.G. SPURLING;
Simultaneous determination of the greater and lesser circulation times, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood activity circulating in the heart and lungs.
Am. J. Physiol. 85, 377 (1928)

32. HAMILTON, W.F., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN, and R.G. SPURLING;
Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.
Am. J. Physiol. 99, 534 (1932)

33. HAMILTON, W.F.;
Heart output, Vol. I, p. 575
In: Otto Glasser, Medical Physics.
Chicago: Year Book Publishers (1944)

34. HAMILTON, W.F.;
Development of physiology of cardiac output.
Federation Proc. 4, 183 (1945)

35. HAMILTON, W.F. and J.W. REMINGTON;
Comparison of the time concentration curves in arterial blood of diffusible and non-diffusible substances when injected at a constant rate and when injectes instantaneously.
Am. J. Physiol. 148, 35 (1947)

36. HAMILTON, W.F., R.L. RILEY, A.M. ATTYAH et al.;
Comparison of FICK and dye injection methods of measuring cardiac output in man.
Am. J. Physiol. 153, 309 (1948)

37. HAMILTON, W.F.;
The Lewis A. Connor memorial lecture: The physiology of the cardiac output.
Circulation 3, 527 (1953)

38. HARPER, P.V., G. ANDROS, and K. LANTHROP;
Preliminary observations on six hour Tc 99 m tracer in biology and medicine.
Chicago Clinical Society, Chicago, April 1962

39. HARPER, P.V., K.A. LANTHROP, F. JIMENEZ et al.;
Technetium-99m as a scanning agent.
Radiology 85, 101, 1965

40. HEIMBURG, V.P., P. KADELBACH, K. KOCHSIEK, und J. SCHUMACHER;
Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Kälte- und dem Farbstoffverdünnungsverfahren.
Z. Kreislaufforsch. 53, 1230 (1964)

41. HOWARD, A.R., W.F. HAMILTON, and I. DOW;
Limitations of the continuous infusion method for measuring cardiac output by dye dilution.
Am. J. Physiol. 175, 173 (1953)

42. HUGENHOLTZ, P.G., W.J. GAMBLE, R.G. MONROE, and M.L. POLANYI;
The use of fiberoptics in clinical catheterization. II. In Vivo dye-dilution curves.
Circulation 31, 344 (1965)

43. HUGENHOLTZ, P.G., P.D. VERDOUW, G.T. MEESTER;
Fiberoptics in cardiac catheterization.
II. Practical applications.
In: Dennis A. Bloomfield (ed.):
Dye curves: The theory and practice of indicator dilution.
MM plus M Medical and Scientific Publishers
Aylesbury, Bucks, England (1974)

44. HUNDESHAGEN, H., E.H. GRAUL, und E. BETZ;
Über die Messung verschiedener Kreislaufgrößen mit Hilfe von Jod-132- markiertem Albumin.
Atompraxis 4, 88 (1958)

45. HUNDESHAGEN, H., E.H. GRAUL, E. BETZ, W. KAUFMANN, H.G. SCHLITTER, und H.G. SCHOLTZE;
Herz- und Kreislauffunktionsdiagnostik mit Hilfe von $^{131}$J-Albumin.
Atompraxis 5, 15 (1960)

46. HUNDESHAGEN, H., E.H. GRAUL, W. KAUFMANN, und J.G. SCHLITTER;
Radiokardiographie; Methode und Anwendung.
Zschr. f. Kreislaufforsch. 26, 329 (1960)

47. KHALIL, H.H., T.Q. RICHARDSON, and A.C. GUYTON;
Measurement of cardiac output by thermal-dilution and direct FICK methods in dogs.
J. Appl. Physiol. 21, 1131 (1966)

48. KINSMAN, J.M., J.W. MOORE, W.F. HAMILTON;
Studies on the circulation: I. Injection method. Physical and mathematical considerations.
Am. J. Physiol. 89, 322 (1929)

49. KOCKSIEK, V.K., P. HEIMBURG, P. KADELBACH, und H.J. SCHUMACHER;
Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Kälte- und dem Farbstoffverdünnungsverfahren.
Z. Kreislaufforsch. 53, 1246 (1946)

50. KOLIN, A.;
An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to blood flow measurement.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 35, 53 (1936)

51. KRISS, J.P., S.H. YEH, P.A. FARRER, and J. McKEAN:
Radioisotope angiocardiography.
J. Nucl. Med. 7, 367 (1966)

52. KRISS, J.P., L.P. ENRIGHT, W.G. HAYDEN, and L. WEXLER;
Radioisotopic Angiocardiography Wide Scope of Applicability in Diagnosis and Evaluation of Theory in Diseases of the Heart and Great Vessels.
Circulation 43, 792 (1971)

53. KRISS, J.P., W.G. HAYDEN, L.P. ENRIGHT, L. WEXLER, and N.E. SHUMWAY;
Radioisotopic Angiocardiography: Findings in Congenital Heart Disease.
J. Nucl. Med. 13, 31 (1972)

54. LEVINSON, G.E., M.J. FRANK, and H.K. HELLEMS;
The pulmonary vascular volume in man. Measurement from atrial dilution curves.
Amer. Heart.J. 67, 734 (1964)

55. LEVINSON, G.E., A.D. PACIFICO, and M.J. FRANK;
Studies on the cardiopulmonary blood volume. Measurement of the total cardiopulmonary volume in normal human subjects at rest and during exercise.
Circulation 33, 347 (1966)

56. LOKEN, M.K., G.T. TELANDER, R.J. SALMON;
Technetium-99m compounds for visualization of body organs.
JAMA 194, 132 (1965)

57. LUDWIG-Stromuhr
In: GUYTON, A.C.: Cardiac Output and its Regulation.
W.B. Saunders Company, Philadelphia and London (1963)

58. LÜTHY, E. und W. RUTISHAUSER;
Die "Thermodilution" Methode.
Cardiologia 38, 183 (1961)

59. MALTZ, D.L., TREVERS, S.;
Quantitative Radionuclide Angiocardiography: Determination of Qp: Os in Children.
Circulation 47, 1049 (1973)

60. McFEE, J.G., G.F. FÜGER, H.S. STERN,
H.N. WAGNER jr., T. MIGITA;
99 m Tc pertechnetate for brain scanning.

J. Nucl. Med. 5, 811 (1964)

61. McINTYRE, W.J., and J.R. LEONARDS;
A method for continuously recording the disappearance of radioactive tracers from circulating blood.
Circul. Res. 3, 14 (1955)

62. McINTYRE, W.J., W.H. PRITCHARD, and Th. WISHOIR;
The determination of cardiac output by the dilution method without arterial sampling:
I. Analytical concepts.
Circulation 18, 1139 (1958)

63. McINTYRE, W.J., W.H. PRITCHARD, R.W. ECKSTEIN, and H.L. FRIEDELL;
Determination of cardiac output by continuous recording system utilizind iodinated ($J^{131}$) human serum albumin; Animal studies.
Circulation 4, 552 (1951)

64. McINTYRE, W.J., W.H. PRITCHARD, R.W. ECKSTEIN, and H.L. FRIEDELL;
Determination of cardiac output by continuous recording system utilizing iodinated ($J^{131}$) human serum albumin. II. Clinical studies.
Circulation 6, 572 (1952)

65. McINTYRE, W.J., J.P. STORASLI, H. KRIEGER, W.H. PRITCHARD, and H.L. FRIEDELL;
The use of $^{131}J$ labeled serum albumin in the study

of cardiac output and peripheral vascular flow. Peaceful Uses of Atomic Energy, Proceedings of the Int. Conf.

66. McINTYRE, W.J., J.P. STORASLI, H. KRIEGER, W.H. PRITCHARD, H.L. FRIEDELL;
$^{131}J$ labeled serum albumin. Its use in the clinical study of cardiac output and peripheral vascular flow.
Radiology 59, 849 (1952)

67. McMICHAEL, K.;
Cardiac output methods.
Federation Proc. 4, 212 (1945)

68. MOOK, G.A., N. KNOP, and M.L.J. LANDSMAN;
Further developments in fiberoptic reflection oximetry and densitometry.
Pflügers Arch. 328, 253 (1971)

69. MOOK, G.A., P. OSYPKA, R.E. STURM, and E.H. WOOD;
Fiberoptic reflection photometry on blood.
Cardiovasc. Res. 2, 199 (1968)

70. OLSSON, B., J. POOL, P. VANDERMOTEN, E. VARNAUSKAS, and R. WASSEN;
Validity and reproducibility of determination of cardiac output by thermodilution in man.
Cardiology 55, 136 (1970)

71. PRINZMETAL, M., E. CORDAY, R.J. SPRITZLER, and W. FLIEG;
Radiocardiography and its clinical applications.
JAMA 139, 617 (1949)

72. PRINZMETAL, M., E. CORDAY, H.C. BERGMAN, L. SCHWARTZ, and R.J. SPRITZLER;
Radiocardiography: a new method for studying the blood flow through the chambers of the heart in human beings.
Science 108, 340 (1948)

73. PROFANT, M., K. VYSKA, U. ECKHARDT;
The Stewart-Hamilton Equations and the Indicator Dilution Method.
SIAM J. Appl. Math. 34, 666 (1978)

74. REMEDOIS, L.V., P.M. WEBER, I.A. JASKO;
Quantitative Scintiangiocardiography in Children.
XIII International Congress of Pediatrics, Vienna 1971

75. RICHARDS, D.W., Jr.;
Cardiac output by catheterization technique in various clinical conditions.

76. SARNOFF, S.J., E. BERGLUND, P.E. WATTHE;
Measurement of systemic blood flow.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79, 414 (1952)

77. SARNOFF, S.J., E. BERGLUND;
Potter electroturbinometer. An instrument for recording total systemic blood flow in the dog.
Circulation Res. 1, 331 (1953)

78. SCHNEIDER, P., E. OBERHAUSEN, R. FLOETHNER;
Funktionsszintigraphie des rechten Herzens.
Nucl. Med. 14, 1-11; 31. März 1975

79. SCHRÖER, H.;
Carl Ludwig.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M.B.H.
Stuttgart 1967, S.139

80. SHERMAN, H., R.C. SCHLANT, W.L. KRAUS, and C.B. MOORE;
A figure of merit for catheter sampling systems.
Circ. Res. 7, 303 (1959)

81. SHIPLEY, R.E., C. WILSON;
An improved recording rotameter.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 78, 725 (1951)

82. SINGH, R., A.J. RANIERI, Jr., H.R. VEST, D.L. BOWLERS, and J.F. DAMMAN, Jr.;
Simultaneous determinations of cardiac output by thermal dilution, fiberoptic and dye dilution methods.
Amer. J. Cardiol. 25, 579 (1970)

83. STEAD, E.A., Jr., J.V. WARREN, A.J. MERRIL, E.S. BRANNON;
Cardiac output in male subjects as measured by technique of right atrial catheterization; normal values with observations on effect of anxiety and tilting.
J. Clin. Invest. 24, 326 (1945

84. STEWART, G.N.;
Researches on the circulation time in organs on the influences which affect it.
J. Physiol. (London) 15, 31 (1893)

85. STEWART, G.N.;
Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the heart.
J. Physiol. 22, 159 (1897)

86. STEWART, G.N.;
Pulmonary circulation time, quantity of blood in lungs and output of the heart.
Am. J. Physiol. 58, 287 (1921)

87. STEWART, G.N.;
The output of the heart in dogs.
Am. J. Physiol. 57, 27 (1921)

88. STOCKER, F.P., J. KINSLER, J.W. WEBER, H. RÜSLER;
Pediatric Radiocardioangiography: Shunt diagnosis.
Circulation 47, 819 (1973)

89. THOMPSON, S.P.;
Michael Faradays Leben und Wirken.
Autorisierte Übersetzung von Agathe Schütte und Dr. Heinrich Danneel
Nachdruck der Ausgabe von 1900
Dr. Martin Sändig o.H.G., Wiesbaden 1956, s. 104

90. TREVERS, S., COLLINS-NAKA,
Radioactive tracers in Congenital Heart Disease.
Amer. J. Cardiol. 38, 711 (1973)

91. TRIPP, M.R., C.R. SWAYZE, I.J. FOX;
Indocyanine Green.
In. Dennis A. Bloomfield (ed.):
Dye curves: The theory and practice of indicator dilution.
HM plus M Medical and Scientific Publishers
Aylesbury, Bucks, England (1974)

92. WAGNER, H.R., W.J. GAMBLE, W.H. ALBERS, and P.G. HUGENHOLTZ;
Fiberoptic dye dilution method for measurement of cardiac output.
Circulation 37, 694 (1968)

# LEBENSLAUF

| | |
|---|---|
| Geburtsdatum | 26. Januar 1956 |
| Geburtsort | London, Ontario, Kanada |
| Vater | Paul Hackmann |
| Mutter | Erika Hackmann, geb. Kehrer |
| 1956 bis 1960 | Aufenthalt in Kanada |
| seit 1960 | Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland |
| 1962 | Einschulung in Diepholz |
| 1966 bis 1974 | Besuch des Graf-Stauffenberg-Gymnasiums in Osnabrück mit Schulabschluß Abitur |
| 1974 bis 1980 | Medizinstudium an der Universität Düsseldorf mit Abschluß Staatsexamen |
| 1979 | Eheschließung mit Petra Jeuck |
| 1980 | Geburt eines Sohnes |
| 1981 | Aufnahme einer Tätigkeit als Assistenzarzt im Bereich Anästhesiologie im Evangelischen Krankenhaus in Witten |

Witten, 8. Oktober 1981

Thomas Hackmann